

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue: análise dos anos epidêmicos de 2007-2008 no Rio de Janeiro”

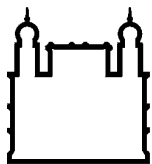
por

Gerusa Belo Gibson dos Santos

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador principal: Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Marília Sá Carvalho

Rio de Janeiro, outubro de 2012



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta tese, intitulada

“Fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue: análise dos anos epidêmicos de 2007-2008 no Rio de Janeiro”

apresentada por

Gerusa Belo Gibson dos Santos

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Wayner Vieira de Souza

Prof.^a Dr.^a Regina Fernandes Flauzino

Prof.^a Dr.^a Cláudia Torres Codeço

Prof.^a Dr.^a Aline Araújo Nobre

Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos – Orientador principal

Tese defendida e aprovada em 30 de outubro de 2012.

*Esse trabalho é dedicado aos meus pais e ao meu cúmplice e companheiro
de todas as horas, Alexandre San Pedro*

“ A análise de uma epidemia não se impõe como tarefa reconhecer a forma geral da doença, situando-a no espaço abstrato da nosologia, mas reencontrar, sob forma de signos gerais, o processo singular, variável segundo circunstâncias, de uma epidemia à outra que, dá causa a forma mórbida, tece em todos os doentes uma trama comum, mas singular, em um momento do tempo e em determinado lugar do espaço”

(Foucault em “O Nascimento da Clínica” 1963)

AGRADECIMENTOS

A realização desse trabalho ocorreu em um período de grande inquietude intelectual e significou a oportunidade de amadurecimento de ideias, conceitos, troca de conhecimentos e experiências de grande importância. Em particular, o contato com diferentes realidades que, de certo modo, sempre estiveram invisíveis aos olhos do poder público, foi uma experiência transformadora e muito gratificante para minha formação profissional. Sua conclusão marca o fim de uma importante etapa de minha vida, da qual me sinto orgulhosa e realizada.

Essa trajetória de aprendizado contou com a orientação do Dr. Reinaldo Souza dos Santos, a quem gostaria de agradecer imensamente pela atenção, apoio, estímulo, incansável paciência e reflexões essenciais para o desenvolvimento dos argumentos do estudo. Enfatizo que sua colaboração foi além da orientação acadêmica e que sua sensibilidade no trato com os alunos representa a valorização do relacionamento humano, qualidades admiráveis e que terei sempre como exemplo.

Da mesma forma, gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos à Dra. Marília Sá Carvalho pela importante colaboração e, especialmente, por ter me proporcionado a oportunidade de aprendizado ao introduzir provocações, semear ideias, assim como pela experiência da convivência, que considero extremamente enriquecedora para minha formação profissional.

Aproveito ainda a oportunidade para agradecer a todos que estiveram envolvidos diretamente na vertente caso-controle deste trabalho, em especial, às pesquisadoras Dra. Patrícia Brasil, Dra. Claire Kubelka e Dra. Nildimar Honório, e ainda os pesquisadores Dr. Antonio Pacheco, Dr. Oswaldo Cruz e Dr. Milton Moraes. Além disso, agradeço imensamente a dedicação e empenho da incansável equipe de campo com a qual trabalhei na coleta dos dados: Célio Pinel, Daniele Medeiros, Hérica Suzane, Ivia Santana, Carolina Freitas, Cristiane Andrade, Jonatas Pinel e Maria Carolina Sousa Martins.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Gostaria de dedicar esse espaço para agradecer àqueles que sempre se fazem presentes, ainda que em pensamento, nos momentos mais importantes da minha vida:

- Aos meus pais José Gibson e Maria Jucirema;
- Ao meu eterno namorado, companheiro e cúmplice Alexandre San Pedro;
- Aos meus queridos irmãos Fábio, Elke, Rilson e Augusto César;
- Ao meu querido cunhado Sérgio Murilo e cunhada Eliane;
- Aos meus sogros Maria Francisca e Eduardo Siqueira, pessoas encantadoras a quem tenho muito carinho e consideração;
- À minha querida sobrinha Isabelle;
- Aos meus amigos queridos Thiago Miniero, Pedro Cezar, Renato Mangolin, Giandro Araújo e Roberto José;
- Aos colegas de turma, professores e amigos do Departamento de Endemias, em especial, Heitor Levy, Karen Gonçalves, Gabriel Silva, Eliane Luz, Carlos Eduardo (Cadu), Verônica Machado, Carlos Linhares, Adriana Pinho e Denis Navarro pela troca de experiências e aprendizado ao longo desses quatro anos.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Esquema 1. Ciclo de transmissão do vírus dengue. Fonte: www.cdc.gov (adaptado).....	21
Fluxograma 1. Manifestações clínicas da infecção pelo vírus da dengue. Fonte: Adaptado de WHO 1997.....	32
Quadro 1. Esquema de classificação tradicional de casos de dengue (OMS 1997).....	33
Figura 1. Nova classificação da dengue proposta pela Organização Mundial da Saúde segundo os resultado do projeto DENCO (Dengue Control) Fonte: Adaptado de WHO 2009.	35
Fluxograma 2. Fluxograma para classificação de risco de dengue. Fonte: Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Ministério da Saúde, Brasil 2009.	38
Tabela 1. Descrição dos componentes e escores utilizados na construção do índice de condições do domicílio (ICD).....	51
 ARTIGO I	
Quadro 1. Descrição dos componentes e escores utilizados na construção do índice de condições do domicílio (ICD).....	64
Tabela 1. Frequência relativa (%) das características casos graves e controles. Rio de Janeiro- RJ, Brasil.....	67
Tabela 2. Frequência relativa (%), odds ratio (OR) das características dos domicílios dos casos e controles estudados. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.....	68
Tabela 3. Frequência relativa (%) e odds ratio (OR) dos parâmetros referentes ao domicílio/peridomicílio, utilizados na construção do indicador de condições do domicílio (ICD). Rio de Janeiro-RJ, Brasil (2009).....	69
Tabela 4. Análise de variância (ANOVA) dos modelos multivariados elegíveis.....	70

ARTIGO II

<i>Table 1. Distribution of possible controls according to age group and IgG serological test for dengue virus.....</i>	84
<i>Table 2. Frequency of clinical symptoms in dengue fever cases (severe and non-severe) and non-adjusted odds ratio (OR) according to the daily evolution of the disease, Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2008.</i>	85
<i>Figure 1. Clinical evolution of severe and non-severe dengue cases by day of onset of symptoms. Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2008.</i>	86
<i>Figure 2. Hospital admissions of severe cases during the clinical course of the disease. Rio de Janeiro- RJ.</i>	87

ARTIGO III

Tabela 1. Distribuição de casos notificados de dengue em 2008, segundo classificação final, Rio de Janeiro-RJ.	100
Tabela 2. Distribuição absoluta e relativa de óbitos e hospitalizações por dengue, Rio de Janeiro-RJ, 2008	101
Tabela 3. Parâmetros da análise univariada e do modelo final multivariado com as respectivas razões de taxa de incidência de dengue grave em 2008 no município do Rio de Janeiro-RJ.	102
Tabela 4. Medida de tendência central (média aritmética) e medidas de dispersão das variáveis/ indicadores dos 156 bairros do município do Rio de Janeiro pré-selecionados na análise univariada.	103
Figura 1. Mapa de incidência das formas graves de dengue (SCD, FHD e DCC) segundo bairro de residência, Município do Rio de Janeiro-RJ, 2008.	104

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	Agentes Comunitários de Saúde
ADA	Amplificação Dependente de Anticorpo
AM	Associação de Moradores
ANOVA	Análise de Variância
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP-ENSP	Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública
CNES	Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde
DC	Dengue Clássica
DCC	Dengue com Complicações
DENCO	Estudo multicêntrico Dengue Control
DENV1	Dengue virus sorotipo 1
DENV2	Dengue virus sorotipo 2
DENV3	Dengue virus sorotipo 3
DENV4	Dengue virus sorotipo 4
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HMMJ	Hospital Municipal Menino Jesus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICD	Índice de Condições do Domicílio
ICICT	Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IFN	Interferon
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgM	Imunoglobulina da classe M

IPEC	Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas
IPPMG	Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
IRR	Incidence Rate Ratio
MSP	<i>Mosquito Salivary Protein</i>
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
OR	Odds Ratio
PAHO	Pan-American Health Organization
PCI	<i>Premise Condition Index</i>
PCV	Programa de Controle de Vetores da Dengue
PEAa	Plano de Erradicação do <i>Aedes aegypti</i>
PIACD	Plano de Intensificação das Ações de Controle
PNCD	Plano Nacional de Controle do Dengue
RT-PCR	<i>Real Time –Polymerase Chain Reaction</i>
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SEMSA-RJ	Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMSDC-RJ	Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SUS	Sistema único de Saúde
SVS	Secretaria de vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VIF	<i>Variance Inflation Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

Gibson, Gerusa. *Fatores Associados à Ocorrência de Casos Graves de Dengue: Análise dos Anos Epidêmicos de 2007-2008 no Rio de Janeiro.* 2012. Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro-RJ 2012.

O presente estudo teve por objetivo discutir fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue ocorridos durante a epidemia de 2007/2008 no Estado do Rio de Janeiro, incluindo aspectos clínicos preditores de gravidade e questões relacionadas à assistência e ao contexto epidemiológico e socioambiental de emergência dos casos. A tese é apresentada em formato de coletânea da qual fazem parte três artigos científicos combinados em duas vertentes metodológicas: um estudo caso-controle retrospectivo e outro de delineamento ecológico. No primeiro artigo, foram discutidas características relacionadas às condições do domicílio e peridomicílio associadas à dengue grave. No segundo, foi realizada uma análise comparativa da prevalência de sinais clínicos de alerta ao longo dos dias da doença e do histórico de busca por assistência médica entre casos graves e não graves de dengue. No terceiro artigo ecológico, analisou-se a relação entre a incidência das formas graves de dengue em 2008 e indicadores socioeconômicos, de circulação anterior do sorotipo DENV3 (casos de dengue no ano epidêmico de 2001) e de disponibilidade de serviços de saúde, segundo bairros da cidade do Rio de Janeiro. Os resultados sugerem fragilidades no processo de triagem e classificação de risco em unidades de atenção básica no contexto epidêmico de 2008 na cidade do Rio de Janeiro. Além disso, a presença dos sintomas dor abdominal, dificuldade respiratória e irritabilidade/sonolência no período febril da doença, reforçam a importância destes sintomas como sinais de alerta para evolução clínica grave em crianças e adolescentes. O ambiente domiciliar e peridomiciliar dos casos graves caracterizou-se pela presença de reservatórios de grande capacidade volumétrica, vedados de forma inadequada, sugerindo um contexto de alta densidade vetorial e exposição à picadas. Na vertente ecológica, os resultados indicaram maior risco de dengue grave em bairros com maior proporção de população que se autodeclara da cor/raça preta, fato que pode ser explicado pela marcada vulnerabilidade social dessa população, que podem ser traduzidos em acesso limitado ao diagnóstico precoce e manejo clínico oportuno. Por outro lado, o efeito protetor para as formas graves em bairros com unidades da Estratégia de Saúde da Família pode ser reflexo de práticas coletivas voltadas para a promoção da saúde nesses bairros, ou ainda da maior acessibilidade a outros níveis da atenção mediado pelas equipes de Estratégia de Saúde da Família.

Palavras- chave: Dengue Grave; Saúde Ambiental; Sinais de Alerta; Atenção Primária;

ABSTRACT

Gibson, Gerusa. *Factors Associated with the Occurrence of Severe Dengue Cases: Analysis of the 2007/2008 Epidemic in Rio de Janeiro State. Dissertation (Doctoral). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro-RJ, 2012.*

This study aimed to analyze factors associated with the occurrence of severe cases of dengue fever during the 2007/2008 epidemic in the State of Rio de Janeiro, including clinical predictors of severity and factors related to medical care as well as the epidemiological and environmental context of the emergence of severe cases. This dissertation consists of three papers combined on two specific methodologies: a case-control study and an ecological design. In the first paper, we discussed characteristics related to the conditions of dwellings and peridomicile associated with severe dengue. In the second one, we compared the prevalence of warning signs along the clinical course of the disease as well as history of seeking medical care between severe and non-severe dengue cases. In the third paper, an ecological study design, we analyzed the relationship between the incidence of severe forms of dengue in 2008 and socioeconomic and previous circulation of other DENV3 serotype indicators, as well as the availability of health care services, according to boroughs of Rio de Janeiro City. Our findings suggest deficiencies in the use of the risk classification protocol and patients triage performed at primary health care units. Additionally, the presence of the symptoms like abdominal pain, breathing difficulty, and irritability / drowsiness, still in the febrile phase of the disease, reinforces their importance as warning signs for negative prognostic of dengue in children and adolescents. The peridomicile environment of severe cases was characterized by the presence of containers with large volumetric capacity improperly sealed, suggesting a context of high vector density and exposure to bites. As regards the ecological study, the results indicated increased risk of severe dengue in boroughs with the highest proportion of population that declared itself as black, which can be explained by the marked social vulnerability of this population that might reflect limited access to early diagnosis and appropriate clinical management. Moreover, the protective effect for severe cases in boroughs having Family Health Strategy units may be a resulting of practices focused on promoting health in these areas, or even by the facilitated access to other levels of health care mediated by teams of Strategy Family Health.

Key words: *Severe Dengue; Environmental Health; Warning Signs; Primary Health Care.*

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Características Gerais da Doença	11
2.2 Distribuição Geográfica	11
2.3 Histórico da Dengue	14
2.3.1 Dengue no Brasil	15
2.3.2 Dengue no Rio de Janeiro	16
2.4 Aspectos Socioambientais	17
2.5 O Vetor e o Modo de Transmissão	19
2.6 Aspectos do Controle da Dengue	22
2.7 Características do Vírus	26
2.8 Aspectos Clínicos	27
2.8.1 Diagnóstico Laboratorial	29
• Principais Exames Específicos	29
• Principais Exames Inespecíficos	30
2.8.2 Diagnóstico Diferencial	31
2.8.3 Formas Clínicas (Classificação Tradicional de Casos)	31
2.8.4 Nova Classificação de Casos de Dengue	34
2.8.5 Aspectos Clínicos na Criança	35
2.9 Tratamento e Assistência	36
2.9.1 Tendas de Hidratação	39
2.9.2 Hospitalização	40
2.10 O Surgimento das Formas Graves	41
2.11 Imunopatogênese da Febre Hemorrágica da Dengue (FHD).....	42
3. OBJETIVOS	45
3.1 Geral	45
3.2 Específicos	45
4. MATERIAL E MÉTODOS	46
4.1 Estudo Caso- Controle Retrospectivo com Amostragem por Vizinhança	46
4.1.1 Cálculo Amostral	47
4.1.2 Casos Graves	47
i) Definição	47
ii) Critérios de Inclusão	47
iii) Critérios de Não Inclusão	48

iv) Unidades de Atenção Terciária Infantil Participantes	48
4.1.3 Controles	48
i) Critérios de Inclusão	48
ii) Critérios de Não Inclusão	49
iii) Seleção de Controles na Vizinhança	49
4.1.4 Variáveis do Questionário Domiciliar	49
4.1.5 Cálculo do Índice de Condições Domicílios (ICD)	51
4.1.6 Sorologia	51
4.1.7 Treinamento das Equipes de Campo	52
4.1.8 Piloto do Trabalho de Campo	52
4.1.9 Logística de Campo	52
4.1.10 Análise Estatística	53
4.2 Estudo Ecológico	55
4.2.1 Área de Estudo	55
4.2.2 Fonte de Dados	55
i) Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SEMSA-RJ)	55
ii) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)	56
• Estimativas Populacionais	56
• Indicadores Socioeconômicos e de Infraestrutura Sanitária	56
iii) Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES)	57
4.2.3 Padronização das Variáveis Explicativas	57
i) Variável Resposta	57
ii) Variáveis Independentes	57
4.2.4 Análise Estatística	58
5. ASPECTOS ÉTICOS	59
6. RESULTADOS	60
• Artigo I	60
• Artigo II	79
• Artigo III	95
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
10. ANEXOS	128
• Anexo I: Questionário de Entrevista Domiciliar	129
• Anexo II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	135
• Anexo III: Carta de Aprovação do Artigo no Periódico Cadernos de Saúde Pública	137

Através desse estudo buscou-se promover um melhor entendimento acerca dos fatores associados à mudança do perfil clínico e epidemiológico da dengue, que vem se caracterizando nos últimos anos pelo aumento das formas graves e fatais entre menores de 15 anos, impondo novos desafios ao Sistema Único de Saúde (SUS) (Medronho 2009; Rocha & Tauil 2009; Cavalcanti *et al.* 2011)

O padrão da dengue no Brasil, caracterizado por casos clássicos acometendo adultos jovens, vem sofrendo alterações desde a segunda metade da década de 2000, com aumento das formas clínicas graves da doença e maior acometimento da população infantil (SVS-MS 2010; Medronho 2009; Rocha & Tauil 2009; Cavalcanti *et al.* 2011). No Rio de Janeiro, essas transformações ficaram evidentes no final de 2007 e início de 2008, quando o estado viveu uma alarmante epidemia de dengue com altas taxas de hospitalização e mortalidade, principalmente entre crianças e adolescentes na faixa etária de 0-15 anos (Giraldo *et al.* 2011; Medronho 2009; Rocha & Tauil 2009). Os casos graves em crianças, que ao contrário do Sudeste Asiático não eram muito frequentes no Brasil, foram traços marcantes dessa epidemia (Jain & Chaturvedi 2010).

Alguns autores apontam a sequência de infecção pelos diferentes sorotipos como o principal determinante da evolução clínica para formas graves, na qual a resposta imune exacerbada decorrente da reatividade cruzada seria a principal responsável. Por outro lado, dados da literatura também mostram a ocorrência de casos graves e fatais na vigência de infecções primárias, principalmente para o sorotipo DENV2 e DENV3, sugerindo maior virulência desses sorotipos (Nogueira *et al.* 2005; Guzman & Istúriz 2010).

Até o presente momento não há disponibilidade de uma vacina segura e eficaz que previna a infecção e o adoecimento pelo vírus dengue, apesar dos esforços em pesquisa para seu desenvolvimento. As ações de controle da doença estão preferencialmente voltadas para o controle químico e monitoramento do vetor, considerado o elo mais vulnerável na cadeia de transmissão da doença (Teixeira 2008; Teixeira *et al.* 2009; Gómez-Dantés & Willoquet 2009; Tauil 2001). Da mesma forma,

não existe tratamento antiviral específico para o vírus, ou ainda que evite o desenvolvimento das formas graves da doença. O diagnóstico precoce e a terapia de reposição de fluidos (oral ou intravenosa) associada aos cuidados de suporte constituem a principal terapêutica da doença (Gómez-Dantés & Willoquet 2009).

Diante do pouco consenso em relação aos determinantes do mau prognóstico clínico da dengue e da recente mudança no perfil epidemiológico da doença, o presente estudo buscou identificar fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue durante a epidemia de 2007/2008 no estado do Rio de Janeiro. Foram avaliados aspectos clínicos preditores imediatos de gravidade, assim como questões relacionadas à assistência e ao contexto epidemiológico e socioambiental de emergência de casos graves.

A presente tese é apresentada em formato de coletânea, da qual fazem parte três artigos científicos, a saber:

- a) **Artigo I:** Condições do peridomicílio e dengue grave: um estudo caso-controle no Rio de Janeiro;
- b) **Artigo I:** *From primary care to hospitalization: clinical warning signs for severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil;*
- c) **Artigo III:** Fatores associados à ocorrência de dengue grave no município do Rio de Janeiro, um estudo ecológico.

Foram consideradas duas vertentes metodológicas: um caso-controle retrospectivo com amostragem por vizinhança, considerando casos aqueles hospitalizados com manifestações clínicas indicadoras de gravidade, e outra de delineamento ecológico baseado em dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES-RJ).

2.1 Características Gerais da Doença

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda, cujo amplo espectro clínico inclui infecções assintomáticas, podendo ainda se apresentar como uma doença febril aguda inespecífica de evolução benigna ou evoluir para suas formas graves e frequentemente fatais de febre hemorrágica com choque (Guzman & Istúriz 2010; Gubler 1998). Embora seja uma doença incapacitante, seu prognóstico em geral é favorável (Singhi *et al.* 2007).

A infecção e adoecimento pelo dengue é causada por quatro sorotipos antigenicamente distintos do vírus dengue (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4), pertencentes ao gênero *Flavivirus*, família Flaviviridae, e pode acometer adultos e crianças (Gubler 1998). No Brasil a transmissão ocorre através da picada do mosquito fêmea infectado *Aedes aegypti*, espécie que pode ser encontrada entre as latitudes 30^o Norte e 20^o Sul, podendo ultrapassar os 2.200 metros acima do nível do mar. Ao se alimentar de sangue humano para suprir as necessidades protéicas para oviposição picando indivíduos virêmicos, o mosquito fêmea pode adquirir a infecção. Posteriormente, durante um novo repasto sanguíneo, pode infectar novos indivíduos suscetíveis (Donalisio 1999; Donalisio & Glasser 2002).

2.2 Distribuição Geográfica

Apesar da dengue ser conhecida como entidade clínica há pelo menos dois séculos e de ter sua etiologia e formas de transmissão amplamente conhecidas, essa arbovirose é atualmente considerada uma das doenças reemergentes de maior importância epidemiológica no mundo. Sua dispersão geográfica inclui mais de 100 países distribuídos nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, particularmente as regiões do Sudeste Asiático, Norte da Austrália, Ilhas do Pacífico e Caribe, América Latina e alguns países africanos (Okay 1991; Guzmán & Kouri 2002; Periago & Guzmán 2007; Guzmán *et al.* 2010; Guzman & Istúriz 2010).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 2,5

bilhões de pessoas vivem em áreas onde há risco de transmissão de dengue no mundo, o equivalente à 40% da população mundial. Estima-se ainda que ocorram entre 50 e 100 milhões infecções a cada ano no mundo, das quais 500.000 resultam em hospitalizações por febre hemorrágica (majoritariamente crianças), com aproximadamente 22.000 óbitos e taxas de letalidade que podem exceder 5% em determinadas áreas (WHO 2007).

A epidemiologia deste agravo mudou drasticamente nos últimos anos, com aumento de aproximadamente quatro vezes a carga global da doença nas últimas três décadas (Guzman & Istúriz 2010). As áreas de transmissão endêmica da doença vêm se expandindo de forma acentuada, com circulação dos quatro sorotipos em áreas antes livres desses vírus. No Sudeste Asiático, a dengue se tornou a principal causa de hospitalização e óbito entre crianças na década de 70 e a co-circulação dos quatro sorotipos do vírus dengue é uma realidade consolidada desde os anos 50 (Donalisio 1995). Atualmente, Vietnã, Tailândia e Filipinas são os países asiáticos que mais reportam casos de dengue (Guzman & Istúriz 2010).

No continente americano, o número anual de casos notificados aumentou consideravelmente nas últimas três décadas, com destaque para o Brasil, país que concentra mais de 70% das notificações por dengue do continente (WHO 2007). Diferentemente do Sudeste Asiático, o perfil epidemiológico da arbovirose nas Américas sempre se caracterizou pela maior proporção de casos em adolescentes e adultos jovens, a exceção da Venezuela, cuja incidência é maior em crianças (Teixeira *et al.* 2009; San Martín *et al.* 2010; Guzman & Istúriz 2010).

Em toda a década de 80, foram notificados no continente americano 1.033.417 casos, o equivalente a uma incidência de 16,4 casos/100.000 habitantes. Nos anos 90, esse quantitativo aumentou para 2.725.405 (35,9 casos/100.000 habitantes), mais que o dobro da década anterior. Em seguida, apenas entre os anos de 2000-2007, o número de reportado nas Américas atingiu a marca dos 4.759.007 casos, o equivalente a uma incidência de 71,5 casos/100.000 habitantes. O aumento da notificação no continente foi ainda acompanhado do aumento das formas hemorrágicas da doença no referido período. O total de casos de febre hemorrágica notificados na década de 80 aumentou de 13.398 para 58.419 nos anos 90, e 111.724 no período entre os anos 2000-2007, com destaque

para a Venezuela que respondeu por 35,1% desses casos. Os sorotipos mais frequentes na América Latina nas últimas três décadas foram DENV1, DENV2 e DENV3 (SVS-MS 2010).

No Brasil, segundo as estimativas da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS-MS 2010), foram notificados cerca de 4 milhões de casos prováveis de dengue entre os anos de 2002 e 2010, com destaques para os anos epidêmicos de 2002, 2008 e 2010, em que predominaram os sorotipos DENV3, DENV2 e DENV1, respectivamente. O sorotipo DENV2 foi substituído pelo DENV1 na segunda metade de 2009, tornando-se o sorotipo predominante no país. Além disso, foi detectada recentemente a introdução do sorotipo DENV4 no país (SVS-MS 2010).

No ano de 2002, os casos prováveis em menores de 15 anos no Brasil somavam 17% do total de notificações, percentual que atingiu a marca dos 27,5% no ano de 2008, sinalizando uma mudança no perfil epidemiológico da doença, acompanhado do aumento dos casos de dengue com complicações e febre hemorrágica, cuja letalidade atingiu 6,5%. Paralelamente, foi constatado o aumento das hospitalizações e óbitos por dengue em crianças no período (SVS-MS 2010).

No continente europeu, o número de casos importados de dengue em viajantes provenientes de regiões endêmicas (principalmente Ásia e América Latina) também sofreu aumento nos últimos anos. Considerando o grande número de suscetíveis na população e intenso fluxo de pessoas provenientes de áreas endêmicas, associado à identificação de populações de *Aedes albopictus* já estabelecidas em alguns países europeus, a situação do continente é de grande receptividade à transmissão do vírus, com risco potencial para o estabelecimento de epidemias (Teixeira *et al.* 2009).

A mesma situação é verificada nos Estados Unidos, onde casos importados entre imigrantes e turistas provenientes de áreas endêmicas de dengue já foram reportados em pelo menos 48 estados, com registro de epidemias que acometeram os estados do Texas em 2005 e Havaí em 2001 (CDC 2010; Guzman & Istúriz 2010).

Apesar da vigilância epidemiológica precária e de subnotificação de casos em alguns países do continente africano, incluindo a porção Leste do Mediterrâneo, há suspeitas de que algumas epidemias ocorridas em meados dos anos 2000 no Paquistão,

Arábia Saudita, Iêmen, Sudão e Madagáscar tenham sido ocasionadas pelo vírus dengue. Além disso, relatos de diferentes países africanos (Seychelles, Quênia, Nigéria, Senegal, Moçambique, Sudão, Somália, Burkina Faso e Djibouti) revelaram o aumento considerável de epidemias causadas pelos quatro sorotipos virais, embora ainda sejam consideradas raras quando comparadas às epidemias na América Latina e Sudeste Asiático (WHO 2007, 2009; Guzmán & Kouri 2002; Guzman & Istúriz 2010).

2.3 Histórico da Dengue

Os primeiros relatos médicos sugestivos de dengue foram encontrados na enciclopédia médica chinesa do período referente à Dinastia Jin (265-405 AC). Aproximadamente 2.000 anos depois, em meados do século XVII, surgiram os primeiros relatos de epidemias de doença clinicamente compatível com dengue clássica no Caribe e, posteriormente na África, Ásia e América do Norte, na segunda metade do século XVIII (Guzman & Istúriz 2010).

Em 1789, Benjamin Rush definiu casos de dengue usando o termo *breakbone fever* (febre quebra ossos). Desde então, epidemias importantes ocorridas em média a cada 30-40 anos foram reconhecidas em vários países. No continente americano, a ausência de epidemias de dengue no período entre 1946-1963, em geral é atribuída ao sucesso inicial das campanhas de erradicação do *Aedes aegypti*, que tinham como objetivo eliminar a forma urbana da febre amarela (Guzman & Istúriz 2010).

Por outro lado, o período pós Segunda Guerra Mundial no Sudeste Asiático foi marcado por intensas transformações demográficas e ecológicas que acabaram por favorecer a transmissão e disseminação da dengue na região, ocasião em que a doença emergiu como questão de Saúde Pública. Durante este período, houve aumento da morbidade entre civis e militares devido ao processo de urbanização que, por sua vez, culminou na introdução de indivíduos suscetíveis em áreas endêmicas. As primeiras epidemias de grande importância na Ásia aconteceram ainda na década de 50, a exemplo das epidemias de febre hemorrágica em 1953 e 1958 nas Filipinas e a epidemia em Bangkok em 1950. Na Índia, casos de febre hemorrágica são reportados desde 1945 (Guzman & Istúriz 2010).

2.3.1 Dengue no Brasil

A história da dengue como problema relevante de Saúde Pública no Brasil é relativamente recente. Sua reemergência está associada à reinfestação do *Aedes aegypti* no país, vetor urbano de maior importância epidemiológica nas Américas (Santos & Augusto 2005). Os primeiros registros oficiais de casos de dengue no Brasil são de 1920, no município de Niterói, estado do Rio de Janeiro (Pedro 1920 *apud* Silveira 2005). Por outro lado, o primeiro registro epidêmico da doença foi na cidade de Boa Vista (RR) no final de 1981, próximo à fronteira com a Venezuela, após aproximadamente 60 anos de ausência no território nacional. Na ocasião, foram notificados aproximadamente 7.000 casos ocasionados pelos quatro sorotipos do vírus identificados (DENV-1-4) (Osana *et al.* 1983; Chieffi 1985). A ausência de casos de dengue em território nacional por aproximadamente 60 anos é atribuída às intensas campanhas de erradicação do *Aedes aegypti*, que tinham por objetivo eliminar a febre amarela urbana, causa frequente de epidemias que assolavam o país na época (Siqueira 2008).

Após esse primeiro registro epidêmico em 1981 na cidade de Boa Vista (RR), novas epidemias foram deflagradas em diversos estados brasileiros em meados da década de 80. A mais importante delas ocorreu no Rio de Janeiro em 1986 e foi ocasionada pelo sorotipo DENV1, quando foram acometidas aproximadamente 1 milhão de pessoas (Nogueira *et al.* 1988). No mesmo ano eclodiram também epidemias de dengue nos estados de Alagoas e Ceará. No ano seguinte em 1987, novas epidemias foram registradas nos estados da Bahia, São Paulo, Minas Gerais e Pernambuco (Duarte 1998). Posteriormente na década de 90, a dispersão do vetor já havia atingido grande parte dos estados do país e a intensificação da circulação dos sorotipos DENV1 e DENV2 agravaram a situação epidemiológica da dengue, causando várias epidemias nos grandes centros urbanos das regiões Sudeste e Nordeste (PAHO 1997; Teixeira *et al.* 2009).

Inicialmente, as epidemias no Brasil acometiam majoritariamente os grandes centros urbanos, porém, a dispersão da doença ao longo de duas décadas atingiu todas as regiões brasileiras, afetando municípios de pequeno e médio porte (SVS-MS 2010).

2.3.2 Dengue no Rio de Janeiro

Desde a reemergência da dengue no Brasil, o Estado do Rio de Janeiro vem sendo o epicentro de grandes epidemias desta arbovirose. O adoecimento pelo vírus dengue no estado começou a ganhar notoriedade como problema de Saúde Pública em 1986, quando uma epidemia de dengue clássica causada pelo sorotipo DENV1 acometeu a região metropolitana, atingindo inicialmente a cidade de Nova Iguaçu, disseminando-se posteriormente para as demais cidades do estado (Siqueira 2008; Nogueira *et al.* 1988). A partir de então, o Rio de Janeiro sofreu sucessivas epidemias causadas pelos três sorotipos do vírus circulantes no estado (DENV1, DENV2 e DENV3).

Quatro anos após a primeira epidemia ocasionada pelo sorotipo DENV1 em 1986, uma nova epidemia atribuída à introdução do DENV2 acometeu o estado em 1990, ocasião em que o sorotipo foi isolado na cidade de Niterói e quando foram confirmados os primeiros casos de febre hemorrágica no estado (Siqueira 2008). Posteriormente, entre os anos de 2001/2002, uma nova epidemia de grandes proporções atribuída à introdução do sorotipo DENV3 acometeu a cidade do Rio de Janeiro (Nogueira *et al.* 2001; 2005). Contudo, foi em 2008 que a cidade vivenciou a mais alarmante epidemia de sua história, caracterizada pela grande quantidade de casos graves da doença e predominância de uma variante genética do sorotipo DENV2, que circulou no estado até meados do ano de 2009 (SVS-MS 2011; Oliveira *et al.* 2010; Medronho 2009). Posteriormente em 2011, foi então isolado na cidade de Niterói o sorotipo DENV4, ocasião em que o Estado do Rio de Janeiro vivenciava uma epidemia causada pelo DENV1 (Nogueira & Eppinghaus 2011).

Embora a introdução do sorotipo DENV3 em 2001/2002 tenha sido acompanhada do aumento significativo de casos de febre hemorrágica em todas as faixas etárias, foi em 2008 em que se registrou a maior quantidade de casos graves, altas taxas de internação e letalidade, além do aumento proporcional de casos entre a população infantil. Na ocasião, 36% dos óbitos foram contabilizados em indivíduos na faixa etária de 0 a 15 anos, apontando para uma mudança no padrão epidemiológico da doença (Medronho 2009; Giraldo *et al.* 2011; Honório *et al.* 2009).

Essa tendência de mudança no perfil epidemiológico da dengue foi reportada não apenas no Estado do Rio de Janeiro, mas em outras cidades brasileiras. Em Manaus, por

exemplo, houve um aumento da frequência das formas graves (incluindo dengue com complicações) entre os anos de 2006 e 2007, assim como aumento da incidência em menores de 15 anos (Rocha & Tauil 2009).

2.4 Aspectos Socioambientais

Embora haja relatos de transmissão em áreas rurais, a dengue é considerada uma doença, sobretudo, de foco antropúrgico, cuja ocorrência está associada ao modo de organização das populações humanas no ambiente urbano, onde estão reunidos os elementos fundamentais para a sua ocorrência (o homem, o vírus, o vetor e, principalmente, as condições políticas, econômicas e culturais favorecedoras da cadeia de transmissão) (Marzochi 1994). No Brasil, a forma caótica pela qual a urbanização das cidades vêm se processando nos últimos 40 anos criou condições ideais para reintrodução do *Aedes* sp. e reemergência da dengue no Brasil na década de 80 (Gómez-Dantés & Willoquet 2009; Tauil 2001).

Historicamente, as transformações no cenário urbano brasileiro tiveram início na segunda metade do século XX com os intensos fluxos migratórios para as cidades, processo decorrente das transformações tecnológicas no campo associadas à incapacidade política de implementação de projetos de reforma agrária (Sabroza *et al.* 1992). Esse novo fluxo migratório foi determinante para a configuração do ambiente urbano atual nas cidades da América Latina, onde fenômenos políticos, sociais e culturais se expressam em iniquidades socioespaciais condicionantes da saúde das populações (Mott *et al.* 1990; Davis 2006).

A medida em que a expansão urbana se processa desvinculada de políticas sociais e de infraestrutura habitacional, cria-se um quadro sanitário complexo onde o acesso desigual aos serviços de abastecimento de água, coleta de lixo e habitações adequadas geram impactos negativos nos perfis de morbidade e mortalidade da população (Santos 1979). Essa nova configuração dos centros urbanos brasileiros condicionada pela especulação imobiliária e excessiva valorização do solo, impeliu os grupos menos favorecidos à viverem em espaços desprovidos de infraestrutura habitacional e saneamento básico. É nesse espaço limitante que esses grupos desenvolveram estratégias

de sobrevivência e práticas de enfrentamento de seus problemas cotidianos que, de certa forma, favorecem em maior ou menor escala a produção/reprodução de doenças infecciosas, em particular a dengue (Donalisio 1995; Tauil 2001).

Neste contexto, ganham destaque os hábitos domésticos de armazenamento de água como forma de compensar a ausência ou intermitência desse serviço. Adicionalmente, os novos padrões de consumo impostos pela indústria moderna em que se privilegia embalagens plásticas descartáveis, cujo destino inadequado em quintais, terrenos baldios e vias públicas, favorece a proliferação de vetores e disseminação do vírus. Da mesma forma, o crescimento vertiginoso da indústria automotiva nas últimas décadas tem proporcionado o aumento de pneus usados descartados de forma inadequada no ambiente, configurando potenciais criadouros de *Aedes aegypti* (Donalisio 1995; Tauil 2001; Teixeira *et al.* 1999).

É nesse ambiente transformado pelo homem em que são estabelecidas as condições urbanas de vulnerabilidade à infecção e adoecimento pela dengue, onde se processa a maioria das epidemias das cidades brasileiras (Sabroza 2004). No entanto, em cidades como o Rio de Janeiro por exemplo, a heterogeneidade espacial permite que bairros vizinhos com diferentes níveis de urbanização e condições socioeconômicas compartilhem riscos semelhantes de infecção e adoecimento pelo dengue, ainda que as particularidades de cada um exija abordagens e ações de controle vetorial específicas (Luz *et al.* 2003; Teixeira *et al.* 2009).

Por outro lado, determinados parâmetros ambientais do clima tropical brasileiro, como por exemplo alta precipitação, umidade relativa do ar, radiação solar e temperatura, afetam a demografia e comportamento da população de mosquitos, favorecendo a densidade vetorial e a circulação do vírus. Da mesma forma, o destino inadequado do lixo durante épocas chuvosas contribui para a formação de criadouros potenciais, favorecendo a densidade vetorial e, conseqüentemente, o risco de ocorrência de epidemias (Souza-Santos 1999; Guzman & Istúriz 2010; Kuno 1995; Singhi *et al.* 2007).

No ambiente domiciliar e peridomiciliar, alguns estudos desenvolvidos na América Latina e Ásia vêm discutindo sua importância para a ocorrência de criadouros do vetor. Sob este aspecto, o padrão e a estrutura das habitações, assim como as

condições do quintal parecem influenciar não só na disponibilidade de criadouros, como também na sua produtividade (Thammapalo *et al.* 2008; Ko *et al.* 1992; Rodriguez *et al.* 1995). Em estudo realizado em Queensland, na Austrália, Tun-Lin *et al.* (1995) concluíram que casas cujos quintais são muito sombreados e descuidados (presença de lixo e entulho) têm maiores chances (2,6 e 2,5) de apresentar criadouros positivos para *Aedes aegypti* quando comparados a domicílios cujos quintais são ensolarados e com boa organização e limpeza. Da mesma forma, Thammapalo e colaboradores (2008) encontraram associação positiva entre incidência de dengue clássica (DC)/febre hemorrágica (FHD) e casas cuja acomodação de lixo é precária nos distritos urbanos do sul da Tailândia. O mesmo foi observado para estabelecimentos comerciais e casas feitas de tijolo, sendo que para estas últimas, a plausibilidade biológica da associação pode ser explicada pela temperatura amena e maior umidade no interior das residências, fatores que funcionam como atrativos para descanso e repasto do vetor.

Vale ressaltar que a compreensão da dinâmica de produção da dengue sob uma perspectiva que inclua suas relações particulares com o contexto ambiental, social e econômico, permissivos a proliferação do vetor em áreas urbanas, constitui uma ferramenta de extrema importância para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de controle da doença (Teixeira & Medronho 2008; Lima *et al.* 2005).

2.5 O Vetor e o Modo de Transmissão

A dengue é transmitida por mosquitos fêmea do gênero *Aedes* (*Stegomyia*), sendo a espécie *Aedes aegypti* a de maior importância epidemiológica no Brasil (SVS-MS 2010). A espécie é de origem africana e foi introduzida no país no início do século XIX durante o período colonial, provavelmente por ocasião do tráfico de escravos (Santos & Augusto 2005). Ao encontrar condições muito favoráveis à sua sobrevivência e reprodução, estabeleceu estreita relação de dependência com os humanos e com o ambiente urbanizado, expandindo progressivamente sua ocupação e colonização pelo território brasileiro (Chieffi 1985; Castro 2005).

Por outro lado, o *Aedes albopictus* é uma espécie de origem asiática considerada de importância epidemiológica secundária e está associada à transmissão no meio rural

ou semiurbano naquele continente (Braga & Valle 2007). Embora a habilidade para transmitir os sorotipos dengue sob condições laboratoriais já tenha sido demonstrado em cepas brasileiras de *Ae. albopictus* (Mitchell & Miller 1990), no Brasil sua participação na transmissão de sorotipos do vírus da dengue não foi comprovada. Contudo, uma vez que sua distribuição geográfica no país se sobrepõem às áreas onde há registros de ocorrência de epidemias de dengue, a atuação da vigilância virológica/entomológica se faz imprescindível, de forma que seja possível a detecção imediata de infecções naturais que indiquem o atividade vetorial nessa espécie (Castro 2005).

Por ser vetor da febre amarela urbana, o *Aedes aegypti* foi intensamente combatido e chegou a ser considerado erradicado do território nacional entre as décadas de 1950 e 1960, após a realização da campanha de erradicação da forma urbana da febre amarela, coordenada pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS), da qual faziam parte o Brasil e mais 17 países (Pontes *et al.* 2000; Tauil 2002; Gómez-Dantés & Willoquet 2009). Na época, foram implementados eficientes programas de controle vetorial em todos os países participantes. No Brasil, a estratégia centralizada e verticalizada de combate vetorial da campanha contou com a hierarquia e a rígida disciplina militar, que de certo modo contribuíram para seu relativo sucesso no decorrer da década de 1950. No entanto, devido a falhas na vigilância epidemiológica e intensas transformações sociais decorrentes da urbanização acelerada, a reinfestação da espécie no país foi constatada em 1976 (Souza-Santos 1999; Tauil 2002; Braga & Valle 2007).

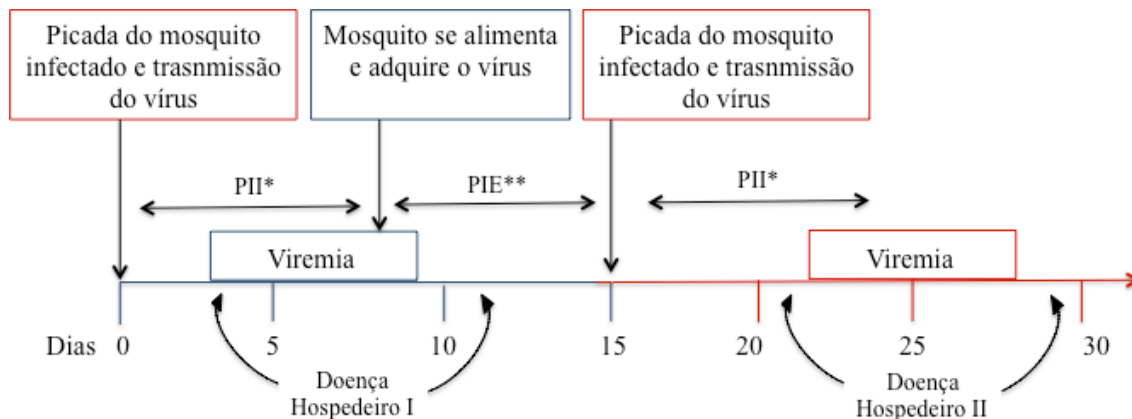
A reintrodução do *Aedes aegypti* inicialmente por Belém (PA) e sua posterior dispersão por diversas localidades até os grandes centros urbanos do sudeste, foi então acompanhada da reemergência e ascensão da dengue no início da década de 80 em várias cidades brasileiras, intensificando o processo de circulação dos sorotipos dengue, com ocorrência de epidemias explosivas associadas a dispersão do vetor. Até o presente momento a espécie já foi reportado em mais de 70% dos municípios brasileiros (Chieffi 1985; Braga & Valle 2007).

O *Aedes aegypti* reúne diversas características que contribuem para o sucesso da transmissão e que o tornam um meio extremamente eficaz de disseminação para vírus. A espécie desenvolveu ao longo de sua trajetória evolutiva um exímio comportamento

antropofílico, sendo reconhecida dentre os culicídeos como a mais associada ao homem, compartilhando o mesmo ambiente e os mesmos horários de atividade (hábito hematofágico diurno). A disponibilidade de hospedeiros e de locais que funcionem como criadouros para postura de ovos são os principais condicionantes da dispersão vetorial (Tauil 2002; Natal 2002; Castro 2005).

A espécie utiliza preferencialmente depósitos artificiais de água limpa para a postura de ovos; estes, por sua vez, conseguem permanecer viáveis no ambiente por até 450 dias na ausência de água sem dessecar. O comportamento hematofágico intermitente, demonstrado sob condições laboratoriais, permite que a fêmea de *Aedes aegypti* faça múltiplos repastos durante um único ciclo gonotrófico, potencializando a transmissão viral. Adicionalmente, a espécie é uma das mais bem adaptadas ao meio urbano e, de maneira geral, tem boa resiliência e se adapta bem às situações ambientais desfavoráveis. Há relatos de sua presença em altitudes elevadas e reprodução em água poluída (Souza-Santos 1999; Castro 2005; Mackenzie *et al.* 2004; Tauil 2002).

Ao picar uma pessoa infectada durante a fase de viremia (duração de até 5 dias após o início dos sintomas) o mosquito fêmea ingere o sangue contendo o vírus, dando início ao processo de replicação viral no organismo do vetor (esquema 1)



Esquema 1. Ciclo de transmissão do vírus dengue. Nota: * Período de incubação intrínseco; ** Período de incubação extrínseco. Fonte: www.cdc.gov (adaptado).

Após um período de incubação extrínseco de aproximadamente 8-14 dias, a fêmea do *Aedes aegypti* se torna apta a infectar outros hospedeiros suscetíveis até o fim de sua

vida (Castro 2005; Guzman & Istúriz 2010). Após a picada do mosquito e infecção do novo hospedeiro suscetível, tem início o período de replicação do vírus no organismo humano (incubação intrínseco), cuja duração pode variar em média de 4 a 7 dias. Após esse período, o hospedeiro infectado pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos (WHO 1997) (esquema 1).

Após a inoculação no hospedeiro, o processo de replicação viral se dá preferencialmente nas células do sistema mononuclear fagocitário, incluindo células estriadas, lisas, fibroblastos e linfonodos locais, culminando na viremia, quando então ocorre a disseminação do vírus por todo o organismo do indivíduo (Singhi *et al.* 2007; Morens *et al.* 1991).

2.6 Aspectos do Controle da Dengue

Desde o início do século XX o *Aedes aegypti* é alvo de programas de controle institucionais sistematizados, quando diversas epidemias de febre amarela urbana acometiam milhares de pessoas em várias cidades do país. As diversas campanhas de combate à febre amarela urbana realizadas na primeira metade do século XX eram centradas principalmente na detecção de casos e eliminação de focos do mosquito (Braga & Valle 2007).

Com a reintrodução do *Aedes aegypti* em 1976 e a reemergência da dengue em meados da década de 80, seguida do agravamento do quadro epidemiológico da doença e ocorrência das formas hemorrágicas na década de 90, o Ministério da Saúde propôs em 1996 o Plano de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa). O objetivo do PEAa era promover a estruturação das ações de combate ao vetor junto aos municípios conveniados, tendo como base o uso de inseticidas para atingir a ambiciosa meta de erradicação do vetor, de forma que fosse eliminada a circulação do vírus dengue e evitada a reurbanização da febre amarela. Na época, os demais componentes do programa, principalmente os que previam ações referentes ao saneamento ambiental e educação, não foram implementados (Donalísio 1999; Santos & Augusto 2005).

Posteriormente, em virtude da não redução dos índices de infestação dos municípios, foi proposto em 1998 um plano de revisão denominado “Ajuste Operacional

do PEAA”. A nova proposta tinha como objetivo intensificar as ações que já ocorriam na prática, porém, dando prioridade aos municípios com maiores índices de infestação e casos de dengue (Santos & Augusto 2005). Paralelamente, o processo de descentralização das ações de controle da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) ocorreu sem o fortalecimento prévio das estruturas político-administrativas municipais, condição necessária para que os municípios conduzissem o planejamento e realizassem medidas de controle. Na prática, a promoção de equidade e integralidade das ações não foram contempladas. Os níveis intermediários ficaram fragilizados e o caráter verticalizado oriundo do viés autoritário que orientou os modelos oficiais do Ministério da Saúde foram mantidos (Santos & Augusto 2005).

Em 2000 houve uma nova reformulação do PEAA pela Fundação Nacional de Saúde, quando foi proposto o “Plano de Intensificação das Ações de Controle- PIACD”, que em função da expectativa de introdução do sorotipo DENV3, incorporava aspectos epidemiológicos com vistas à redução de danos causados pelas epidemias, ainda que a tradição verticalizada dos programas anteriores tenha sido mantida (Santos & Augusto 2005).

Posteriormente em 2002, surge o novo plano emergencial em caráter permanente decorrente da introdução do sorotipo DENV3, denominado “Plano Nacional de Controle do Dengue (PNCD), que diferentemente dos anteriores, buscou enfatizar a assistência visando reduzir a letalidade das formas graves da doença (Santos & Augusto 2005).

Atualmente, a estratégia tradicional de controle baseada no uso de inseticidas e eliminação de criadouros continua sendo a principal resposta técnica do PNCD para o controle da dengue. Na prática, o caráter verticalizado do programa foi conservado e às secretarias estaduais de saúde foi delegado o papel administrativo, enquanto que aos municípios coube a execução das estratégias elaboradas em nível federal (Santos & Augusto 2005).

Baseado no trabalho dos agentes de endemias, que por sua vez devem inspecionar meticulosamente todas as edificações urbanas a cada três meses (tempo médio de duração do efeito residual do inseticida), a estratégia centrada no controle químico vetorial com objetivo de reduzir a transmissão vem demonstrando há muito

tempo pouca efetividade (Penna 2003; Tauil 2002). As recorrentes epidemias com aumento da dispersão geográfica do mosquito e ampliação de áreas endêmicas refletem a incapacidade do poder público em oferecer medidas mais resolutivas de controle da doença, ou de colocá-la como prioridade na agenda política, com uma abordagem mais integrada e como problema que não se restringe exclusivamente ao setor saúde, cuja solução não é passível de propostas imediatistas (Penna 2003).

De acordo com estudos realizados, o controle vetorial brasileiro na forma como está estruturado apresenta diversos pontos críticos. Continua-se discutindo a limitação do uso dos índices de infestação preconizados pelo Ministério da Saúde como estimadores da intensidade de transmissão e não há consenso em relação ao valor abaixo do qual a transmissão é interrompida (Gomes 1998; Pontes 2000; Tauil 2002). O índice de infestação predial por exemplo (percentual de prédios encontrados com recipientes contendo larvas em relação ao total de prédios inspecionados), não leva em consideração o número de criadouros por prédio. Dessa forma, ainda que um prédio apresente diversos criadouros positivos, na contabilização final do indicador será computado apenas como um prédio infestado. Por outro lado, o índice de Bretau (percentual de recipientes positivos em relação ao total de recipientes examinados) considera todos os reservatórios com o mesmo peso, independente do tipo e volume, características que influenciam a produtividade dos mesmos (Tauil 2002; Lagrotta 2006).

De acordo com Penna (2003), outro ponto crítico do controle vetorial da dengue é o fato das informações referentes a prevenção da doença serem repassadas à população de forma tardia e incompleta. O conhecimento do período de desenvolvimento de uma larva até sua forma alada (em média entre 11 e 18 dias) por exemplo, informação crucial que geralmente não é repassada à população, permitiria a vigilância de criadouros domésticos oportunamente em intervalos de tempo menores pelos próprios moradores. Outro exemplo é o foco exaustivo dado a criadouros pequenos e temporários nas campanhas de mídia (como por exemplo pratos de plantas, copos, tampas de garrafa e pequenas embalagens) quando os criadouros-chave das epidemias, os de maior produtividade de formas aladas (caixas-d'água e reservatórios de maior capacidade volumétrica sem vedação adequada) são pouco destacados. Da mesma forma, os hábitos

domésticos do *Aedes aegypti* não são totalmente esclarecidos para a população. Um exemplo é a preocupação recorrente com a proximidade de florestas manifestada pela população da cidade do Rio de Janeiro (Penna 2003).

Além disso, destaca-se ainda o caráter vertical, fiscalizador e pouco educativo dos programas de controle vetorial, que por sua vez interferem de forma negativa no repasse de conhecimento e práticas à população, prejudicando a adesão e participação comunitária (Oliveira *et al.* 2001; Teixeira 2008). Neste sentido, os agentes de controle de vetores são frequentemente vistos como fiscalizadores do poder público e como porta de entrada para reivindicações que vão além da presença do mosquito (Baglini *et al.* 2005). Associado a esse fato, a ausência do poder público na implementação de ações resolutivas que atendam às recorrentes demandas da população levam à perda de confiança em relação à competência do agente, reduzindo as potencialidades do seu trabalho (Neto *et al.* 2007).

Outra questão muito criticada é a tendência recorrente no discurso da mídia e lideranças políticas em direcionar a solução do problema para a atitude do indivíduo no seu ambiente domiciliar, transferindo a responsabilidade dos altos índices de infestação para a população. Tal atitude acaba por ocultar o grave problema relacionado ao saneamento e a responsabilidade do poder público na provisão de serviços satisfatórios de saneamento básico, a exemplo da coleta de lixo por serviço de limpeza pública e fornecimento de água regulares (Siqueira *et al.* 2009; Santos & Augusto 2005).

Adicionalmente, Mélo *et al.* (2008) apontam a necessidade de rever criticamente as ações de controle vetorial sob o ponto de vista do uso de inseticidas em áreas urbanas, dada as evidências de nocividade sobre a saúde humana e ecossistêmica, aspecto ignorado pelas políticas de controle atuais do Ministério da Saúde. Apesar das evidências científicas dos impactos potenciais na saúde de populações expostas, em especial dos agentes de controle de endemias, o uso do inseticida organofosforado temefós continua sendo uma orientação do Ministério da Saúde (Nota Técnica da Secretaria de Vigilância à Saúde) no chamado tratamento focal, o que inclui a aplicação em reservatórios de água potável para uso doméstico (Mélo *et al.* 2008).

As ações de controle devem considerar a complexidade do processo saúde-

doença, seus condicionantes socioambientais e culturais, numa abordagem integrada da doença em todas suas dimensões, priorizando projetos de saneamento, ações educativas e participação comunitária no envolvimento da problemática (OPAS 2001). Somente a articulação de uma abordagem transdisciplinar do problema, que envolva diferentes conhecimentos e experiências, pode contribuir de forma mais eficaz para redução das infecções produzidas pelo vírus do dengue (Teixeira 2008).

Cabe ainda destacar que embora a dengue seja uma doença de baixa letalidade, são necessárias intervenções voltadas para a melhoria do diagnóstico e assistência médica aos pacientes com dengue, assim como para estruturar as vigilâncias epidemiológica, entomológica e virológica, condições essenciais para redução da letalidade da doença.

2.7 Características do Vírus

Causada por vírus de genoma RNA de cadeia única de aproximadamente 11 kilobases (Kb) de comprimento, a dengue pode ocorrer em infecções sequenciais pelos sorotipos do vírus DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4, pertencentes à família Flaviviridae, gênero *Flavivirus*, que inclui 68 espécies e 8 grupos sorológicos distintos (Nogueira *et al.* 2000; Gubler 1998). Os quatro sorotipos identificados até o momento não induzem proteção imunológica cruzada e, teoricamente, uma pessoa pode ser infectada pelos quatro sorotipos. A infecção por um determinado sorotipo confere imunidade duradoura somente contra o sorotipo em questão, porém, para infecções heterólogas posteriores, a imunidade é transitória e parcial (Guzman & Istúriz 2010; Wichmann *et al.* 2004; Singhi *et al.* 2007).

Embora antigenicamente distintos, há evidências de possíveis sub-complexos sorológicos dentro de cada grupo. O sequenciamento genético desses sorotipos vem permitindo uma visualização mais clara das relações genéticas entre eles, reunindo-os em grupos genômicos ou subgrupos (Araújo *et al.* 2007).

Estruturalmente, o vírus dengue é esférico, tem 40-50 nanômetros de diâmetro e seu genoma se apresenta envolto por um nucleocapsídeo icosaédrico recoberto por um envelope lipídico derivado das membranas das células hospedeiras. O vírus é ainda composto por três proteínas estruturais (a proteína C localizada no capsídeo, a proteína M

associada à membrana e a proteína E do envelope viral), além de sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, e NS5). Acredita-se que a proteína estrutural E seja a responsável pelas principais propriedades biológicas do vírus, incluindo hemaglutinação dos eritrócitos, neutralização de anticorpos e resposta imunoprotetora (Gluber & Kuno 1997; Singhi *et al.* 2007).

De forma geral, os arbovírus são mantidos na natureza por ciclos silvestres com transmissão entre animais vertebrados e, entre os próprios artrópodes, por transmissão transovariana, mecanismo de transmissão intrapopulacional em que o vírus é transmitido verticalmente da fêmea infectada para toda sua prole, incluindo os machos (Rosen *et al.* 1983; Rosen 1987; Singhi *et al.* 2007).

A importância da transmissão vertical da infecção como mecanismo de manutenção endêmica do vírus foi evidenciada em alguns estudos, como por exemplo o realizado por Kow *et al.* (2001) em Singapura, no qual foram encontradas proporções de machos de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* naturalmente infectados (1,33% e 2,16% respectivamente). Cabe ressaltar que a contribuição dos mosquitos machos para a persistência do vírus na natureza não está completamente elucidada, uma vez que não se sabe se a transmissão sexual do vírus para as fêmeas é possível (Castro 2005).

2.8 Aspectos Clínicos

Após a infecção pela picada do mosquito e um período de incubação intrínseco que pode durar em média de 4 a 7 dias, o hospedeiro infectado pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos. O espectro clínico da dengue é amplo e imprevisível, podendo variar de uma infecção assintomática, ou ainda se apresentar como uma doença febril aguda clássica de evolução benigna ou evoluir para suas formas graves e fatais de febre hemorrágica com choque. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente, ou após terapia de reposição de eletrólitos e fluidos. Porém, em casos mais graves, quando a perda de plasma é crítica, o quadro de choque se instala decorrente do aumento da permeabilidade vascular, seguida de hemoconcentração e falência circulatória (WHO 1997).

Caracterizam a doença: o aparecimento súbito de febre alta, dor de cabeça, dor

retro-orbital, artralgia, mialgia, náuseas, vômito, anorexia e desconforto abdominal; a febre pode ser bifásica com duração de 2 a 7 dias e eritemas maculopapular podem ser detectados. Apesar de incomuns nas formas brandas, as manifestações hemorrágicas podem ocorrer em alguns indivíduos (Gubler 1998).

Os sintomas iniciais são comuns a todos os pacientes, porém, as manifestações clínicas nas formas graves evoluem rapidamente: hepatomegalia, insuficiência circulatória incluindo hipotensão e choque, edemas cavitários (pleurais, abdominais e cardíacos) e fenômenos hemorrágicos internos (Gubler 1998). O extravasamento de plasma da luz do vaso para o interstício tissular, resultando em hemoconcentração e conseqüentemente valores crescentes do hematócrito, constitui a principal alteração fisiopatológica que diferencia a gravidade da enfermidade de suas formas brandas clássicas (Okay 1991). Os dados laboratoriais associados à dengue incluem neutropenia com linfocitose subsequente, marcada pela presença de linfócitos atípicos. A trombocitopenia também é comum, 34% de pacientes com dengue possuem contagem de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ (Gubler 1998; WHO 1997).

Em geral, são descritas três fases na progressão da doença: fase febril, fase crítica ou defervescência e a fase de recuperação. Febre, mialgia, cefaleia, artralgia, exantema, caracterizam a fase febril inicial, comum a todas as formas clínicas. Após a fase febril (virêmica), o paciente pode se recuperar ou avançar para a fase crítica da febre hemorrágica da dengue (FHD). Esta por sua vez, inicia-se em média na defervescência (final da fase febril), entre o terceiro e sétimo dia, e é marcada pela queda súbita da febre associada a manifestações clínico-laboratoriais de disfunção endotelial, quando podem surgir sinais de extravasamento plasmático e de distúrbios circulatórios de graus variados (hipotensão e choque de início hipovolêmico, derrames serosos). A queda abrupta na contagem de plaquetas e a leucopenia progressiva precedem o extravasamento plasmático. A hemoconcentração evidenciada pela elevação progressiva do hematócrito reflete a perda de volume para o terceiro-espaço. Na fase de recuperação ou convalescença, a reabsorção do fluido extravascular e estabilização das plaquetas indicam a recuperação progressiva da disfunção endotelial. Em geral, essa fase se prolonga por várias semanas, acompanhada de grande debilidade física e certo grau de apatia (Singhi *et*

al. 2007; Verdeal *et al.* 2011; WHO 1997).

Por ser uma doença de notificação compulsória, todos os casos suspeitos da doença atendidos em qualquer nível do sistema de saúde (primário, secundário e terciário) em unidades de saúde públicas ou privadas devem ser notificados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica. Para os casos de febre hemorrágica, a notificação deve ser imediata (WHO 1997). Através de uma ficha de investigação padronizada, são coletadas informações sobre o caso (nome completo, endereço, idade, sexo), exames realizados, data de aparecimento dos sintomas, necessidade de hospitalização, se apresentou sintomas de gravidade, classificação final (Febre Hemorrágica da Dengue, Síndrome do Choque da Dengue, Dengue com Complicações, Dengue Clássica, ou ainda descartado) e evolução do caso (óbito ou cura) (SVS-MS 2010).

2.8.1 Diagnóstico Laboratorial

A confirmação laboratorial de todos os casos notificados em período não epidêmico é preconizada pela Vigilância Epidemiológica da doença no país. No entanto, por motivos operacionais, a exigência de confirmação laboratorial durante períodos epidêmicos se restringe apenas aos casos iniciais. A partir de então são utilizados critérios clínicos-epidemiológicos, mantendo-se a realização da sorologia para aproximadamente 10% dos casos notificados (SVS-MS 2010).

• Principais Exames Específicos

Basicamente, existem quatro métodos de confirmação da infecção pelo vírus dengue em humanos: isolamento viral, detecção de antígenos e genoma virais e detecção de anticorpos. A escolha do método laboratorial irá depender do tempo de apresentação dos sintomas. Até o quinto dia da doença, a infecção pode ser diagnosticada por isolamento viral, detecção de RNA ou de antígenos virais, indicadas para detecção precoce da infecção, quando os anticorpos ainda não são detectáveis (Singhi *et al.* 2007).

Para o isolamento viral, o método mais utilizado é feito a partir de cultura de células do mosquito, usando o clone C6/36 de células de *Aedes albopictus* (Buchy 2006; Figueiredo *et al.* 1992). Embora não seja necessária para o diagnóstico de rotina, a

técnica é utilizada para identificar o sorotipo causador da infecção (Singhi *et al.* 2007). Na detecção de RNA viral por técnicas de amplificação, o método molecular mais utilizado é o *real time –polymerase chain reaction* (RT-PCR), podendo ser *singleplex* (para detectar um sorotipo de cada vez) ou *multiplex* (capaz de identificar todos os quatro sorotipos de uma única amostra) (Buchy 2006). Nos primeiros dias da fase febril, o RTP-PCR é menos sensível que o isolamento viral. Porém, após aproximadamente 5 dias de febre, sua sensibilidade supera a do isolamento viral. Outra possibilidade de diagnóstico é através da detecção de antígenos viral como o NS-1, glicoproteína não estrutural do vírus que aparece após um dia do surgimento da febre e declina a níveis indetectáveis após 5-6 dias de doença (Alvarez & Ramirez-Rocha 1985; Singhi *et al.* 2007).

Por outro lado, a partir do quinto dia da doença, a viremia e a antigenemia normalmente cessam, a medida em que ocorre a conversão sorológica. Neste momento já é possível detectar anticorpos específicos do vírus por meio de testes sorológicos. Existem várias técnicas, sendo a captura de IgM por ELISA (MAC ELISA) o método de escolha, pois detecta infecções atuais ou recentes e tanto as primoinfecções quanto as infecções secundárias apresentam esses anticorpos detectáveis. Sua sensibilidade é superior a 70% no sétimo dia do início dos sintomas, alcançando os 100% a partir do décimo dia (SVS-MS 2009; WHO 2009).

- **Principais Exames Inespecíficos**

Hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de albumina sérica são os principais exames utilizados para complementar o diagnóstico e para o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes, especialmente os que apresentam sinais de alarme e aqueles em situações especiais, a exemplo de crianças, gestantes e idosos (> 65 anos). A presença de comorbidades (asma brônquica, hipertensão ou diabetes mellitus, doenças hematológicas ou renais crônicas, doenças autoimunes, cardiopatia congênita, alergias e doença ácido-péptica) pode também levar ao agravamento do quadro clínico e elevar o risco de prognóstico negativo. Portanto, pacientes nessa situação merecem cuidados especiais (Kouri 1986).

2.8.2 Diagnóstico Diferencial

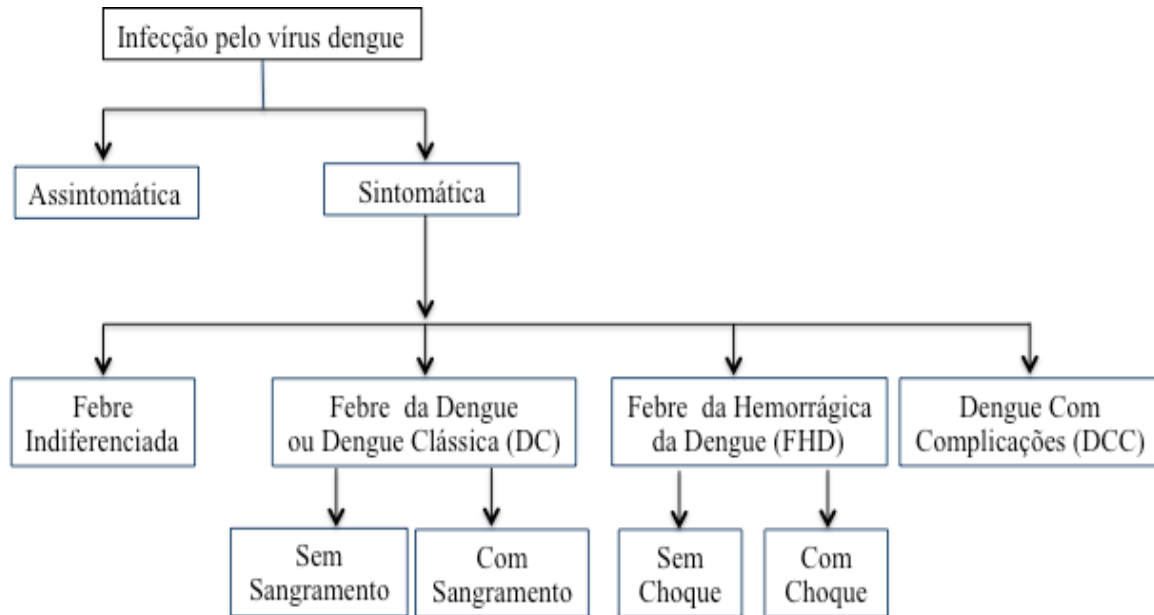
Sempre que houver uma doença febril aguda, deve-se considerar a possibilidade de dengue. Na fase febril da doença, as manifestações clínicas assemelham-se à várias doenças febris. Gripe, sarampo, rubéola, infecções virais, bacterianas e exantemáticas são as mais frequentes. Dependendo da região, outros agravos podem compor a lista de doenças consideradas no diagnóstico diferencial de infecção por dengue, como leptospirose, febre amarela, hepatite infecciosa, bem como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos (SVS-MS 2009).

2.8.3 Formas Clínicas (Classificação Tradicional de Casos)

O Ministério da Saúde do Brasil adota as definições de casos suspeitos e confirmados de febre da dengue e febre hemorrágica da dengue, propostas pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS)/ Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse esquema de classificação de casos foi implementado pela primeira vez em 1974 e, posteriormente foi revisado em 1997 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). No entanto, em virtude das dificuldades para classificar casos graves da doença, o Ministério da Saúde do Brasil adotou desde 2000 uma classificação intermediária denominada “dengue com complicações” (DCC), cuja descrição da complicação se tornou obrigatória no SINAN –NET a partir de 2007. Assim, a classificação das infecções pelo vírus dengue no Brasil passaram a ser: febre indiferenciada, dengue clássica- DC (também chamada febre da dengue- FD) com ou sem sangramento, febre hemorrágica da dengue (FHD) com ou sem choque, e dengue com complicações (DCC) (fluxograma 1).

Dentre as formas sintomáticas da infecção por dengue, a febre indiferenciada é a mais comum e em geral se apresenta como quadro febril inespecífico associado à erupção cutânea do tipo maculopapular. Por outro lado, o quadro clínico que caracteriza a dengue clássica (DC) inicia-se com o aparecimento súbito de febre alta (que pode ser bifásica), dor retro-orbitária, cefaleia, mialgia, vômitos, exantema e náuseas. Os sintomas iniciais podem ser ainda acompanhados de manifestações hemorrágicas como petéquias, prova do laço positiva, sangramento gastrointestinal e de gengiva, hematúria entre outras. Os sintomas duram em média entre três e sete dias e, apesar da grande debilidade física e

apatia, caracterizam um quadro clínico autolimitado de evolução benigna. Os achados laboratoriais podem incluir linfocitose discreta e trombocitopenia, acompanhada ou não de coagulograma normal e prova do laço positiva (WHO 1997).



Fluxograma 1. Manifestações clínicas da infecção pelo vírus da dengue. Fonte: Adaptado da OMS, 1997.

O quadro clínico inicial da Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) é semelhante ao dengue clássico e segundo o esquema tradicional da OMS (1997), os casos de FHD são classificados com base em quatro critérios clínicos-laboratoriais que incluem: febre alta com três ou mais dias de duração, manifestações hemorrágicas, trombocitopenia (plaquetas ≤ 100.000 células/mm³) e evidências de extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade vascular (derrame pleural, ascite e hemoconcentração $\geq 20\%$ ou hipoproteinemia). Adicionalmente, o esquema tradicional da OMS classificava os casos de FHD de acordo com quatro categorias de gravidade (graus I, II, III e IV), sendo os graus III e IV referentes aos casos de síndrome do choque da dengue (SCD).

As características atribuídas aos casos classificados como grau I, consistem em febre acompanhada de um ou mais dos sintomas: dor retro-orbital, cefaleia, erupção cutânea, mialgia e artralgia, com contagem de plaquetas geralmente igual ou inferior a

100.000/ml e alguma evidência de extravasamento plasmático. Para esses casos, a prova do laço positiva é a única manifestação hemorrágica presente.

Quadro 1. Esquema de classificação tradicional de casos de dengue (OMS 1997).

Febre do Dengue (FD) ou Dengue Clássica (DC)
Doença febril aguda associada a dois ou mais dos sinais clínicos: <ul style="list-style-type: none"> • Cefaleia • Dor retro-orbital • Mialgia • Leucopenia • Artralgia • Rash cutâneo • Manifestações hemorrágicas • Confirmação sorológica ou precedência do mesmo local e época de outros casos de dengue confirmados
Febre Hemorrágica do Dengue (FHD)
Todos os sinais abaixo devem estar presentes: <ul style="list-style-type: none"> • Histórico de febre ou febre aguda, com duração de 2 a 7 dias, podendo ser bifásica • Manifestações hemorrágicas (prova do laço, petéquias, equimose, púrpura trombocitopenia ou sangramento de mucosa ou trato gastrointestinal, no local de injeções quaisquer outros. • Hematêmese/ melena • Trombocitopenia (<100.000 plaquetas por mm³) • Evidências de extravasamento plasmático devido ao aumento da permeabilidade vascular
Síndrome do Choque da Dengue (SCD)
FHD com hipotensão para a idade o pressão arterial convergente (≤ 20 mmHg), associado a um dos sinais: <ul style="list-style-type: none"> • Pulso rápido e fraco • Pele fria e pegajosa, inquietação

No grau II, além do preenchimento dos critérios do grau I, os casos se caracterizam pelas manifestações hemorrágicas espontâneas (sangramentos de pele, gengivorragia, petéquias, epistaxe etc), enquanto que os casos classificados como grau III devem apresentar, além dos critérios de FHD, colapso circulatório com pulso fraco e rápido, hipotensão, inquietação e pele fria e pegajosa. Para serem classificados como grau IV, além de preencher os critérios para FHD, os casos devem apresentar choque profundo com pressão arterial e pulso imperceptíveis (OMS 1997).

Os casos de dengue com complicações se referem aqueles cuja evolução clínica não se enquadra completamente nos critérios para FHD da classificação tradicional da OMS (1997) e, que ao mesmo tempo, a classificação de DC é insatisfatória dada a

gravidade do quadro clínico-laboratorial. Desta forma, são classificados como dengue com complicação os que apresentarem ao menos um a das seguintes alterações clínico-laboratoriais: disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, hemorragia digestiva volumosa, alterações neurológicas, leucometria igual ou inferior a 1000/ml, plaquetopenia inferior a 20.000/ml, derrame pleural, pericárdico ou ascite, ou ainda casos fatais que não preencheram os critérios para febre hemorrágica (SVS-MS 2005).

2.8.4 Nova Classificação de Casos de Dengue

Embora bastante útil, dificuldades em relação a aplicabilidade e precisão dos critérios estabelecidos no esquema de classificação tradicional da OMS (1997) eram frequentemente reportados na rotina dos serviços de saúde, particularmente em relação aos casos graves da doença (Phuong *et al.* 2004; Bandyopadhyay *et al.* 2006; Narvaez *et al.* 2011; Rodrigues *et al.* 2005).

Com base em uma revisão de dados clínicos dos estudos realizados em sete países do Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e da América Latina, o estudo multicêntrico “DENCO” (*Dengue Control* 2011), que contou com apoio Organização Mundial de Saúde e do Programa de Formação e Investigação de Doenças Tropicais (OMS/TDR), propôs um esquema mais simples e prático de classificação da doença, que agrupa os casos em duas grandes categorias de gravidade e subclassificações: Dengue Grave e Dengue Com ou Sem Sinais de Alarme (WHO 2009) (figura1).

De acordo com a nova classificação, os sinais de alarme em dengue são definidos como sinais clínicos e laboratoriais que indicam maior probabilidade de evolução clínica grave do paciente. Dor abdominal, sonolência/irritabilidade, diminuição abrupta da febre, sangramentos, hepatomegalia, vômitos persistentes, dificuldade para respirar, pressão arterial convergente (diferença < 20mmHg entre a sistólica e a diastólica) e enchimento capilar lento (>2 segundos) são os principais sinais associados às formas clínicas graves (SVS-MS 2007; Giraldo *et al.* 2011).

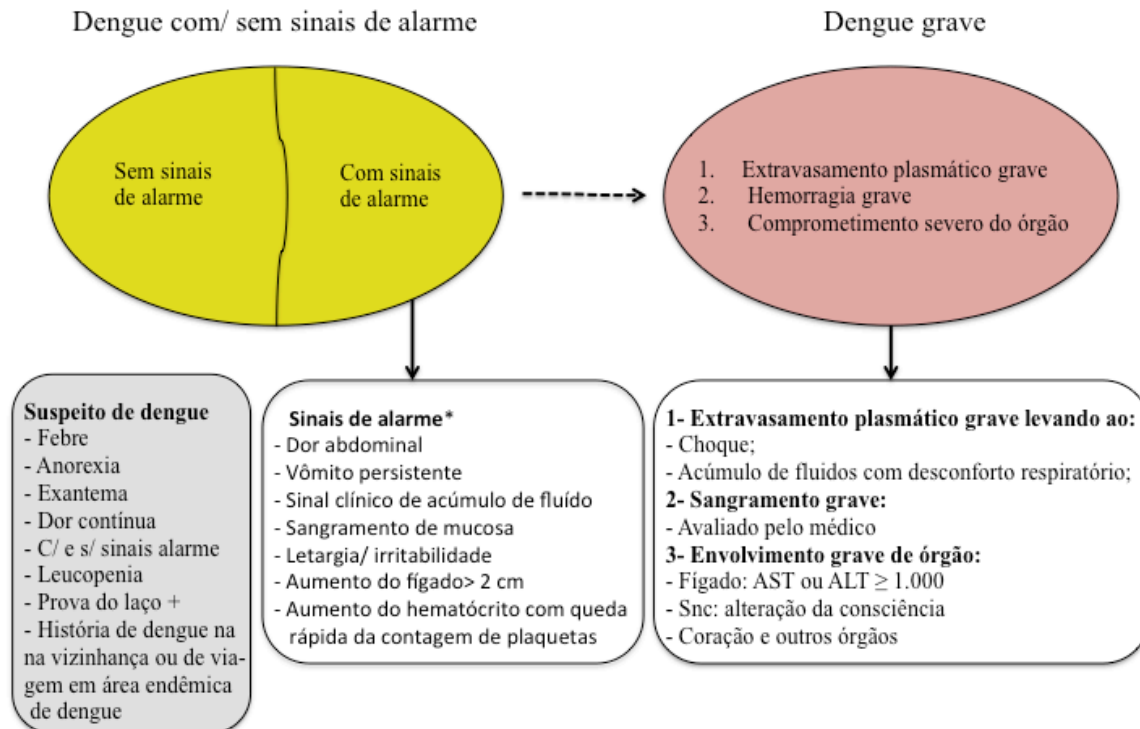


Figura 1. Nova classificação da dengue proposta pela Organização Mundial da Saúde segundo os resultados do projeto DENCO (*Dengue Control*). Fonte: Adaptado de WHO 2009.

2.8.5 Aspectos Clínicos na Criança

A dengue é uma das causas mais comuns de hospitalização e morte em crianças em áreas de intensa circulação do vírus. Nos países endêmicos do Sudeste Asiático por exemplo, o ônus da doença recai predominantemente sobre este grupo etário, que por sua vez apresenta maior prevalência de manifestações clínicas de gravidade (Nogueira 2005; Jain & Chaturvedi 2010; Singhi *et al.* 2007). Estima-se que aproximadamente 90% dos óbitos por dengue nesses países ocorram em menores de 15 anos (Singhi *et al.* 2007).

O maior risco de desenvolver formas clínicas graves em crianças tende a diminuir com o aumento da idade. Por outro lado, a infecção por dengue frequentemente se apresenta na população infantil de forma assintomática, ou como síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos (assim como em lactentes), podendo ser acompanhada de exantema maculopapular (Singhi *et al.* 2007). O choro persistente e a irritabilidade em crianças menores de dois anos de idade podem ser indicativo de sintomas como cefaleia,

mialgias, artralgia, que frequentemente se confundem com outros quadros febris infecciosos típicos desta faixa etária, o que torna o diagnóstico difícil nessa população. Ao passarem despercebidos os sintomas iniciais, o quadro grave pode ser a primeira manifestação clínica identificada. Diferentemente de adultos, as manifestações clínicas de gravidade em crianças sobrevivem de forma súbita, geralmente em torno do terceiro dia de doença, acompanhadas ou não da defervescência (Nogueira 2005; Firmida 2008; SVS-MS 2007).

Na primeira infância, a ocorrência de formas clínicas graves da doença são geralmente associadas à transmissão transplacentária de anticorpos, ou do próprio vírus dengue no período gestacional. Assim, a sensibilização do bebê em decorrência do *status* imunológico da mãe pode levar ao aumento de suscetibilidade para formas graves na vigência de infecções heterólogas posteriores adquiridas na primeira infância (Jain & Chaturvedi 2010). A ocorrência de transmissão vertical da infecção aguda, assim como a presença de anticorpos anti-dengue da classe IgM em soros de recém-nascidos já foi demonstrada em alguns estudos (Fernandez *et al.* 1994; Chin *et al.* 2008).

2.9 Tratamento e Assistência

A hidratação adequada e os cuidados de suporte segundo o estadiamento da doença (grupo A, B, C e D) e aplicação da classificação de risco constituem a base da terapêutica da dengue. Na fase febril da doença o tratamento é sintomático e a febre é tratada com paracetamol. Recomenda-se ainda que salicilatos e outros antiinflamatórios não-esteróides sejam evitados, pois aumentam o risco para hemorragias (SVS-MS 2009).

No início da fase crítica, os cuidados intensivos são essenciais para reduzir o risco de óbito. Sob este aspecto, um monitoramento periódico dos parâmetros vitais (como pressão arterial, hematócrito, contagem de plaquetas, débito urinário, manifestações hemorrágicas, grau de consciência e etc) associado à terapia de reposição de fluidos adequada e oportuna são imprescindíveis para a rápida reversão do choque (Singhi *et al.* 2007). A correta aplicação da classificação de risco, o reconhecimento precoce dos sinais de alarme, assim como o monitoramento contínuo do paciente, são procedimentos essenciais para garantir a estabilidade hemodinâmica e ventilatória de casos graves e

evitar o óbito (Verdeal *et al.* 2011; SVS-MS 2009).

Embora o dinamismo e a instabilidade da doença possibilitem que o paciente evolua de um estado a outro rapidamente, cabe destacar que a quase totalidade dos óbitos por dengue é evitável. Sob este aspecto, a qualidade da assistência prestada e a organização da rede de serviços de saúde são condições essenciais para o enfrentamento de epidemias, sobretudo, com o aumento da ocorrência de casos graves observado nos últimos anos. Portanto, a estruturação das unidades de saúde e a capacitação dos profissionais que trabalham na linha de frente do atendimento de pacientes com dengue são aspectos fundamentais para o estabelecimento de condutas compatíveis com um prognóstico clínico positivo (Verdeal *et al.* 2011; SVS-MS 2009; Martinez 2009).

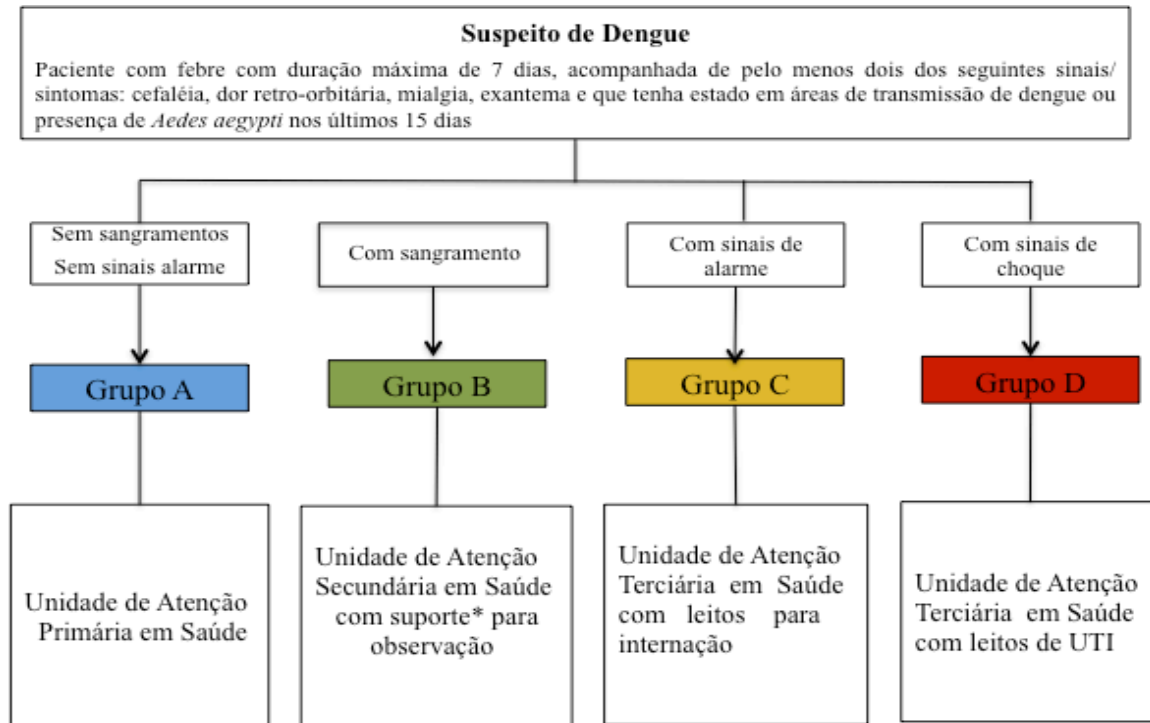
A aplicação da classificação de risco e triagem de casos têm por objetivo principal organizar o fluxo de pacientes nos serviços de saúde, antecipando decisões clínicas para pacientes graves, acelerando o diagnóstico, tratamento e internação, especialmente em situações epidêmicas, quando há sobrecarga na rotina dos serviços de saúde. Desta forma, ao garantir atendimento médico oportuno e de qualidade, espera-se evitar ou reduzir o risco de óbito por dengue (SVS-MS 2009; Martinez 2009).

Em geral, as unidades de atenção primária constituem a principal porta de entrada para atendimento de casos suspeitos de dengue, embora os demais serviços de saúde devam também acolher os casos suspeitos, fazer a classificação de risco e, se preciso, realizar a transferência para outra unidade de saúde de complexidade compatível com as necessidades do quadro clínico do paciente (SVS-MS 2009; Martinez 2009).

O estadiamento da doença é que vai definir o encaminhamento do paciente e o tipo de unidade de saúde onde o mesmo deverá obter atendimento. De acordo com as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue (2009), o tratamento ambulatorial é indicado para pacientes que não apresentam sangramentos, nem sinais de alarme, e que buscam atendimento nas primeiras 48 horas de manifestações dos sintomas (Grupo A). Os pacientes que apresentam qualquer tipo de manifestação hemorrágica (espontânea ou induzida) pertencentes ao Grupo B, devem ser atendidos e permanecer em observação em unidades de saúde com leitos. Para pacientes que apresentam sinais de alarme (Grupo C), o tratamento indicado é em unidade hospitalar

com leitos de internação. Em contrapartida, as unidades hospitalares com leitos de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) são indicadas para o atendimento de pacientes que apresentem sinais de choque (Grupo D) (SVS-MS 2009) (fluxograma 2).

Fluxograma 2. Fluxograma para classificação de risco de dengue. Fonte: Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Ministério da Saúde do Brasil, 2009.



* Suporte para observação – disponibilização de leitos (macas e/ou poltronas), possibilitando o mínimo de conforto possível durante sua observação.

Adicionalmente, pacientes portadores de doenças de base como talassemia, deficiência de G6PD, doença cardíaca, além de obesos ou com sobrepeso e lactentes com menos de uma ano de idade, são considerados pacientes de alto risco e com indicação para hospitalização (Singhi *et al.* 2007).

Cabe destacar que a presença de manifestações hemorrágicas espontâneas e outros sinais de alarme são pré-requisitos para internação do paciente independentemente da plaquetopenia. Adicionalmente, a impossibilidade de retorno do paciente à unidade de saúde para nova avaliação ou ainda o receio dos familiares pelo estado do paciente podem também configurar motivo para a internação. Por outro lado, a elevação das plaquetas, estabilização do hematócrito com melhora do estado geral são critérios para

alta do paciente.

No âmbito da Estratégia da Saúde da Família, embora a portaria n. 44/GM de 3 de Janeiro de 2002 do Ministério da Saúde tenha estabelecido as atribuições dos agentes comunitários de saúde (ACS) em relação à prevenção e controle da dengue, na prática a integração entre o Programa de Controle da Dengue e a Estratégia de Saúde da Família (ESF) não é uma realidade consolidada em todos os estados da federação (Neto *et al.* 2007). De todo modo, as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue (SVS-MS 2009) preveem que agentes comunitários de saúde e membros da Estratégia da Saúde da Família orientem a hidratação oral de casos suspeitos de dengue identificados durante visitas domiciliares e os encaminhem às unidades de saúde mais próximas.

2.9.1 Tendões de Hidratação

A enorme demanda por assistência médica decorrente da epidemia alarmante de dengue em 2008 no Rio de Janeiro levou o Governo do Estado a implementar tendões de emergência com objetivo de aumentar a oferta e a qualidade do atendimento inicial aos pacientes com suspeita de dengue, reduzindo assim a mortalidade e evitando hospitalizações desnecessárias nos hospitais já sobrecarregados. Os casos suspeitos de dengue atendidos nas tendões de hidratação eram oriundos de cidades vizinhas, ou ainda encaminhados por unidades de atenção primária ou hospitais estaduais (Marra *et al.* 2011).

O procedimento de rotina nas tendões consistia em triagem inicial com avaliação dos sinais vitais (temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória), realização da prova do laço e coleta de sangue para hemograma completo. Posteriormente, os casos suspeitos eram avaliados por um médico e, uma vez confirmado o diagnóstico de dengue, o paciente era direcionado para um dos três grupos: (A) terapia de hidratação oral; (B) terapia de hidratação intravenosa; (C) liberado com recomendações. A decisão pelo tipo de terapia de hidratação tomada pelo médico se baseava em critérios clínicos e laboratoriais. Após a terapia de reposição de fluidos, o paciente era reavaliado e um novo hemograma completo era feito para avaliar a

efetividade da hidratação. Caso não houvesse sinal clínico ou laboratorial de melhora, uma nova hidratação intravenosa era realizada, seguida de nova avaliação e, caso fosse necessário, o paciente era transferido para unidade de atenção terciária. Os pacientes liberados eram instruídos a retornar à unidade na vigência de sintomas de progressão da doença. A confirmação sorológica era somente realizada para casos de febre hemorrágica da dengue (FHD), que por sua vez eram encaminhados para hospitalização a medida que eram identificados (Marra *et al.* 2011).

Estudos avaliando os impactos da implementação de tendas de hidratação durante epidemias são escassos, mas para Marra *et al.* (2011) a experiência das tendas de emergência no Rio de Janeiro em 2008 foi positiva e contribuiu para o diagnóstico e tratamento de casos de forma oportuna, proporcionando a redução de complicações e desfecho fatais em pacientes graves.

2.9.2 Hospitalização

Estima-se anualmente que cerca de 500.000 casos de dengue no Brasil necessitem de hospitalização, dos quais grande parte são crianças. Em média 2,5% das hospitalizações vão a óbito, apesar de em algumas áreas esse valor ultrapassar os 5% (Singhi *et al.* 2007). No entanto, através do manejo oportuno com terapia de reposição de fluidos e suporte adequados é possível reduzir a letalidade para menos de 1%, índice considerado ideal.

Em períodos epidêmicos, todos os pacientes diagnosticados com dengue necessitam de acompanhamento médico cuidadoso para que os sinais de alarme de evolução clínica grave sejam detectados precocemente. O monitoramento do paciente na fase inicial deve ser feito por um médico da atenção primária, porém, diante do aparecimento de sinais de alarme, o paciente deve ser encaminhado imediatamente para a hospitalização. A mesma orientação serve para crianças que apresentarem aumento do hematócrito e plaquetopenia na ausência de sintomas clínicos.

Grande parte dos desfechos fatais em dengue são causados por choque prolongado, hemorragia profusa, excesso de fluido e insuficiência hepática aguda com encefalopatia. Além disso, a escassez de equipes médicas experientes contribuiu para taxas

de mortalidade altas (Singhi *et al.* 2007; Martinez 2009). Considerando esse aspectos, é possível que a insuficiência no diagnóstico e manejo clínico em unidades de saúde com infraestrutura e processo precários para assistir aos pacientes com dengue tenham influenciado a ocorrência de casos graves e óbitos em excesso (Figueiró *et al.* 2011) durante a epidemia em 2008 no Rio de Janeiro.

2.10 O Surgimento das Formas Graves

No Brasil, a expressão da dengue nos diferentes espectros clínicos sempre teve maior incidência na população adulta, diferentemente do perfil epidemiológico da doença no Sudeste Asiático, onde é considerada um agravo predominantemente da infância, apesar de estudos recentes apontarem para o aumento proporcional de casos em adultos (Kittgul *et al.* 2003; Kularatne *et al.* 2005; Wichmann *et al.* 2004).

Por outro lado, o aumento da incidência de casos graves de dengue nas faixas etárias mais jovens desde o ano de 2006 em algumas cidades brasileiras parece não ser um fenômeno transitório (Giraldo *et al.* 2011; Medronho 2009; Rocha & Tauil 2009; Teixeira *et al.* 2009; Cavalcanti *et al.* 2011).

Adicionalmente, o incremento no número de casos graves de dengue a cada epidemia tornou-se um agravante da situação epidemiológica da doença no Brasil, motivo de preocupação para a sociedade e autoridades públicas de saúde, haja vista as dificuldades já existentes para o enfrentamento de epidemias, somadas à necessidade de expansão da capacidade operacional e qualificação dos serviços de saúde para o manejo de pacientes graves (Teixeira *et al.* 2009).

Apesar do conhecimento da influência de determinados fatores - relacionados ao vírus (infecções sequenciais por diferentes sorotipos, virulência, taxa de replicação etc), ao hospedeiro (etnia, idade, *status* do sistema imunológico, etc) e ao vetor (taxa de reprodução, adaptabilidade ao ambiente etc) (Teixeira *et al.* 1999) - na dinâmica temporal e espacial da doença, a patogênese das formas graves ainda é pouco conhecida. Dada a complexidade envolvendo a dinâmica da dengue e sua expressão em nível individual e coletivo, evidenciada pela sua rápida expansão nos últimos 25 anos, pela magnitude das epidemias e aumento considerável da frequência de casos graves, o melhor entendimento

dos fatores associados à evolução clínica grave constitui um novo desafio para o tratamento e controle da doença (Teixeira *et al.* 2009; Kuno 1995; Medronho 2009; Rocha & Tauil 2009).

Os primeiros casos de febre hemorrágica no Rio de Janeiro foram confirmados durante a epidemia de 1990, ocasião em que o sorotipo DENV2 foi isolado no estado. Posteriormente, o início da década seguinte foi marcado pela introdução do sorotipo DENV3 no estado acompanhada de um aumento importante de aproximadamente 3,5% na proporção de casos de febre hemorrágica em relação à década de 90. De acordo com Teixeira *et al.*, entre os anos de 1995 e 2007, a letalidade para as formas hemorrágicas da dengue no Brasil saiu de 1,45% para 11,25%, valores considerados extremamente altos, haja vista que a letalidade considerada aceitável no país é de até 1% para as formas graves (Teixeira *et al.* 2008).

2.11 Imunopatogênese da Febre Hemorrágica da Dengue (FHD)

A teoria mais difundida para explicar as alterações que caracterizam a evolução clínica da Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) é a Teoria de Halstead (1967), que associa a causa da gravidade da infecção ao fenômeno denominado imunoamplificação ou amplificação dependente de anticorpo (ADA), decorrente de infecções sequenciais por sorotipos diferentes do vírus dengue após um período de 3 meses a 5 anos (Halstead 1988; Halstead 1989; Singhi *et al.* 2007).

Segundo essa teoria, a resposta imunológica decorrente de infecções heterólogas anteriores induz a produção de anticorpos que reagem, porém, não neutralizam (*non-neutralizing antibodies*) a infecção viral vigente (Singhi *et al.* 2007). A ligação do vírus à anticorpos heterólogos remanescentes formaria um imunocomplexo que facilita sua penetração nas células do sistema mononuclear fagocitário (macrófagos, monócitos e células B), potencializando a infecção. As partículas virais recobertas com anticorpos remanescentes de infecções heterólogas anteriores (imunocomplexos) tem sua incorporação facilitada pelas células do sistema fagocitário, quando comparada às partículas virais não ligadas. Com isso, multiplicação viral no interior da célula e posterior liberação e disseminação de novas partículas virais nos tecidos (viremia) induz

a formação de complexos imunes que ativam o sistema complemento, levando à liberação de diversos mediadores químicos (citoquinas, TNF- α e IFN- α dentre outros). Esse fenômeno resultaria em distúrbios de coagulação e permeabilidade vascular, como o extravasamento de plasma, coagulação intravascular e diminuição do volume sanguíneo (hipovolemia), levando ao choque hipovolêmico (Singhi *et al.* 2007; Halstead 2002). Adicionalmente, estudos apontam a possível ocorrência de apoptose pelas células endoteliais, fenômeno que causaria a ruptura da barreira das células, culminando na síndrome do extravasamento vascular generalizado (Singhi *et al.* 2007).

A teoria de Halstead foi reforçada pela análise dos dados das epidemias ocorridas em Cuba. Após a epidemia de febre hemorrágica causada pelo sorotipo DENV2 em 1981, quatro anos após a epidemia de DENV1 em 1977, os autores concluíram que o grande número de casos graves em 1981 seria decorrente da infecção sequencial pelos sorotipos DENV1 e DENV2, proporcionado pela sequência de epidemias naqueles anos. Segundo dados do referente estudo, entre 95% e 98% dos casos de FHD e SCD eram infecções secundárias (Guzmán *et al.* 1988). Por outro lado, a análise de pacientes com infecção secundária mostrou que apenas uma pequena proporção deles evoluiu para as formas graves, a despeito da exposição prévia ao sorotipo antecessor (Guzmán *et al.* 1988; Okay 1991).

A solidez da hipótese da infecção sequencial começou a ser questionada quando a ocorrência de casos típicos de FHD/SCD durante uma epidemia de DENV2 na ilha Niue no Pacífico se mostrou incoerente com dados de estudos sorológicos, que afirmavam não ter ocorrido infecção por dengue na referida ilha há pelo menos 25 anos. Neste estudo, concluiu-se que os casos graves ocorridos na ilha não poderiam ser decorrentes de infecção sequencial (Barnes e Rosen 1974). Posteriormente, novos estudos confirmaram ser possível a ocorrência de FHD e SCD na vigência de infecções primárias, ou seja, em indivíduos sem anticorpos remanescentes de infecções anteriores, sugerindo que a infecção sequencial por diferentes sorotipos não é a única via necessária para a evolução clínica para as formas graves (Scott *et al.* 1976; Stephenson 2005; Guilarde *et al.* 2008; Cordeiro *et al.* 2007; Okay 1991; Kuno 1995).

Neste sentido, o pouco conhecimento em relação aos determinantes do mau

prognóstico clínico da dengue (Singhi *et al.* 2007) impõe demandas para realização de novos estudos que elucidem os diferentes fatores envolvidos na patogênese das formas graves da doença, a exemplo da virulência variável entre as cepas virais, suscetibilidade genética do hospedeiro e comorbidades pré-existentes (Okay 1991; Kuno 1995).

A teoria de Rosen (Rosen *et al.* 1999) associa a evolução clínica grave da febre hemorrágica da dengue à virulência da cepa infectante. Da mesma forma, outros autores sugerem que determinados sorotipos/genótipos estejam associados à maior ocorrência de epidemias severas que outros em decorrência de uma maior virulência. A presença de cepas de DENV2 nas epidemias de dengue hemorrágica no Vietnã, Venezuela e Guiana Francesa, assim como a presença de genótipos de DENV3 e DENV4 nas epidemias no Sudoeste Asiático e Taiti com expressão das formas graves da infecção seriam indicativos da maior virulência desses sorotipos (Donalisio 1999; Stephenson 2005).

Outra linha de pesquisa refere-se à influência das características genéticas do paciente no prognóstico clínico da doença, a exemplo da maior resistência à infecção em negros (Halstead *et al.* 2001) e maior sensibilidade na população asiática quando comparada à americana (Guzmán & Kouri 2003). Alguns marcadores genéticos são sugestivos de influenciarem a gravidade da doença (Acioli- Santos *et al.* 2008; Moraes *et al.* 2006; Soundravally & Hoti 2007). Dos tipos de marcadores genéticos estudados, o polimorfismo de base única (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) tem recebido atenção especial, por sua fácil caracterização em nível populacional. Mesmo assim, o efeito genético em doenças infecciosas é mais sutil quando comparado ao efeito em doenças hereditárias por exemplo, e, por isso, têm oferecido maiores dificuldades na localização de genes associados aos diversos desfechos clínicos.

Os determinantes do mau prognóstico clínico da infecção por dengue em diferentes faixas etárias ainda não estão totalmente esclarecidos, no entanto, acredita-se que uma combinação de fatores atuem na modulação do risco da evolução clínica grave, incluindo infecções heterotípicas sequenciais, virulência da cepa infectante, suscetibilidade genética do hospedeiro e parâmetros epidemiológicos como densidade vetorial, disponibilidade de indivíduos previamente expostos à diferentes sorotipos na população e intensa circulação do vírus (Brito 2007; Donalisio 1999; Kouri *et al.* 1987).

3.1 Geral

Analisar fatores associados aos casos graves de dengue nos anos epidêmicos de 2007 e 2008, no Estado do Rio de Janeiro.

3.2 Específicos

- i) Caracterizar o contexto epidemiológico e socioambiental (domicílio e peridomicílio) dos casos graves de dengue em crianças e adolescentes hospitalizadas em quatro centros de atenção terciária e seus respectivos controles;
- ii) Comparar a prevalência de sinais clínicos antes da hospitalização, histórico de busca por assistência médica, relato de dengue anterior e vacinação anti-amarela entre casos graves e casos não graves de dengue em crianças e adolescentes, com intuito de identificar fatores associados ao mau prognóstico clínico;
- iii) Analisar no âmbito ecológico a associação entre a ocorrência de casos graves de dengue na epidemia de 2007/2008 no município do Rio de Janeiro e indicadores de natureza socioeconômica, circulação prévia do sorotipo DENV3 e de oferta de serviços de saúde.

Esse estudo reúne duas vertentes: um caso-controle retrospectivo com amostragem de vizinhança, considerando casos aqueles com manifestações clínicas indicadoras de gravidade, e outro de delineamento ecológico baseado em dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES-RJ).

No desenho caso-controle de vizinhança buscou-se responder questões relativas aos aspectos sorológicos, condições do ambiente intradomiciliar e peridomiciliar, relato de exposição prévia ao vírus, além do histórico de busca por assistência médica.

Cabe ressaltar que os dados do estudo caso-controle são um recorte do projeto intitulado “Fatores associados à ocorrência de dengue grave: da assistência e ambiente à imunologia e genética”, desenvolvido sob a coordenação da pesquisadora Dra. Claire Kubelka e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro- FAPERJ, segundo edital N° 10/2008 de apoio ao estudo de doenças negligenciadas e reemergentes (http://www.faperj.br/interna.phtml?obj_id=4702).

No desenho ecológico pretende-se investigar fatores associados à incidência de casos graves de dengue na epidemia de 2007/2008, utilizando como variáveis explicativas, indicadores de oferta de serviços de saúde, casos de dengue em 2001 (como *proxy* da incidência de dengue anterior pelo sorotipo DENV3) e indicadores socioeconômicos, segundo bairros do município do Rio de Janeiro.

A descrição do material e métodos será apresentada em duas etapas. A primeira corresponde ao desenho de estudo caso-controle e buscará responder aos objetivos específicos 1 e 2. A segunda será referente ao terceiro objetivo específico.

4.1 Estudo Caso-Controle Retrospectivo com Amostragem por Vizinhança

Os dados primários foram obtidos através de entrevistas domiciliares e coleta de amostras sangue de casos graves de dengue com idade entre 2-18 anos, hospitalizados em

unidade intermediária ou unidade de terapia intensiva no período entre 01/11/2007 e 30/04/2008 em quatro centros de atenção terciária infantil do município do Rio de Janeiro, assim como seus respectivos controles amostrados na vizinhança do domicílio. Os casos foram identificados a partir de revisão de prontuários nos referidos hospitais.

4.1.1 Cálculo Amostral

A estimativa do tamanho amostral foi baseada em um modelo de regressão logística simples, na qual foi considerado nível de confiança de 95%, poder de 80%, razão casos/controles de 1-4 e proporção de exposição prévia ao vírus dengue entre controles estimada em 40%. Considerando esses parâmetros, seria possível detectar uma razão de chance de dois em uma amostra de 82 casos e 328 controles (Fleiss 1981). A amostra final é constituída de 88 casos graves e 367 controles de vizinhança, pareados por idade.

4.1.2 Casos Graves

i) Definição

Os casos foram selecionados por revisão de prontuários nos hospitais participantes. Foram considerados graves os pacientes com síndrome do choque (síndrome clínica que resulta da perfusão tecidual inadequada) definida como hipotensão para a idade (pressão sistólica < 80 mmHg em menores de 5 anos ou menor que 90 mmHg para ≥ 5 anos) associada a um ou mais sinais de hipoperfusão: agitação, enchimento capilar lento, pele fria e pegajosa, pulsos filiformes, pressão ou pulso não detectáveis, pressão convergente (diferença entre a PA sistólica e PA diastólica < 20 mm Hg) ou pressão arterial média < 60 mmHg (Balmaseda *et al.* 2005).

ii) Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico de dengue grave na faixa etária de 2-18 anos, hospitalizados no período entre 01/11/2007 e 30/04/2008 nos quatro hospitais participantes. Por motivos operacionais, a confirmação laboratorial de todos os casos notificados em períodos epidêmicos não é preconizada pela

Secretaria Vigilância Epidemiológica da doença no país (SVS-MS 2010) e por isso não consideramos a confirmação sorológica como critério de inclusão para o estudo. No entanto, cabe destacar que 49 dos 88 casos graves tiveram confirmação sorológica (IgM positivos) durante a hospitalização. Adicionalmente, destaca-se ainda que todos os casos graves apresentaram sorologia positiva para imunoglobulinas da classe IgG, uma forma de validação do diagnóstico clínico-epidemiológico de dengue (Wakimoto 2011).

iii) Critérios de Não Inclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com doenças hematológicas ou neoplásicas, pacientes transplantados, pacientes com doenças autoimunes e pacientes HIV positivos.

iv) Unidades de Atenção Terciária Infantil Participantes

Os casos graves hospitalizados em Unidade Intermediária ou Unidade de Terapia Intensiva no período entre 01/11/2007 e 30/04/2008 nos seguintes hospitais: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira- IPPMG/UFRJ, Instituto Fernandes Figueira- IFF/FIOCRUZ, Hospital Infantil Pronto Baby e Hospital Municipal Menino Jesus- HMMJ. A escolha desses hospitais se deu em virtude do grande volume de casos graves em crianças atendidas, aliado a uma melhor qualidade de preenchimento de prontuários, essenciais na identificação de casos. Para seleção dos casos, os prontuários revisados deveriam conter aferição e monitoramento da pressão arterial e frequência cardíaca, além da descrição clínica do caso e hemograma completo com plaquetas. Todos os prontuários dos casos foram revistos pela equipe.

4.1.3 Controles

i) Critérios de Inclusão

Foram considerados controles elegíveis crianças e adolescentes com idade de até 3 anos a mais ou a menos que o caso-referência e que viviam na mesma área residencial (mesmo quarteirão) dos casos durante o período epidêmico de interesse, independente da

história de infecção, exceto os que tenho sido internados por dengue para evitar casos graves entre os controles.

ii) Critérios de Não Inclusão

Foram consideradas inelegíveis crianças e adolescentes que não moravam na vizinhança do respectivo caso-referência durante o período epidêmico de 2007/2008 ou crianças que tiveram dengue e foram hospitalizadas no referido período (para que evitássemos casos graves entre controles) ou ainda, crianças cuja diferença de idade em relação ao caso-referência era superior a 3 anos.

iii) Seleção de Controles na Vizinhança

Para cada caso foram amostrados pelo menos quatro controles provenientes de diferentes famílias (cálculo amostral descrito no item a). A busca de domicílio para identificação de controles obedeceu à seguinte ordem:

- a) Primeira residência a direita da casa visitada;
- b) Primeira residência a esquerda da casa visitada;
- c) Primeira residência a frente da casa visitada;
- d) Segunda residência a direita da casa visitada;
- e) Segunda residência a esquerda da casa visitada e assim sucessivamente até que o total de controles tivesse sido atingido. No caso de apartamentos, a identificação de controles ocorreu da mesma forma no mesmo andar, repetindo o procedimento um andar abaixo e um andar acima até que se completasse o número necessário.

4.1.4 Variáveis do Questionário Domiciliar

As informações coletadas durante a aplicação do questionário foram divididas em quatro grupos:

- a) Folha de Rosto: contém os dados de endereço do participante (caso ou controle), nome completo do respondente, coordenadas do GPS e número de crianças e adolescentes (2-18 anos) que vivem no domicílio, além do número de identificação de casos e controles;

- b) Ficha da Criança: contém dados pessoais como sexo, idade, relato de infecção prévia, *status* de vacinação antiamebílica e dados referentes à assistência médica (trajetória do paciente na busca por atendimento médico e tipo de unidade de saúde em que foi atendido);
- c) Dados do Domicílio: número de cômodos, número de ocupantes e de moradores, tempo que mora no atual endereço, hábito de armazenamento de água e tipos de recipientes utilizados, condições da estrutura interna da casa;
- d) Características do Peridomicílio: presença de quintal ou área externa e o estado em que o mesmo se apresenta no que diz respeito à organização, presença de lixo e/ou entulho e sombreamento;
- e) Características da Vizinhança: presença de terreno baldio com lixo ou entulho, cemitério, casa fechada e/ou abandonada, borracharia e ferro-velho.

Algumas variáveis do domicílio e do peridomicílio incluídas no questionário foram baseadas nos parâmetros do Índice de Condições do Domicílio (*Premise Condition Index- PCI*), ferramenta proposta por Tun-Lin e colaboradores (1995) para tornar a inspeção e tratamento de criadouros positivos de *Aedes aegypti* nos domicílios mais eficiente. Cada residência visitada foi fotografada, avaliada e classificada pelo entrevistador de acordo com os quesitos: estrutura interna, limpeza e organização do domicílio (bem cuidado, razoavelmente cuidado e mal cuidado), estrutura, limpeza e organização da área externa, jardim ou quintal (bem cuidado, razoavelmente cuidado e mal cuidado) e, por fim, sombreamento da área externa, jardim ou quintal (pouca sombra, razoavelmente sombreado e muito sombreado).

De acordo com a avaliação do entrevistador e do técnico de campo, cada casa visitada recebeu uma pontuação que posteriormente foi utilizada para compor o índice de condições do domicílio a ser testado no modelo logístico como variável independente (tabela 1). As categorias 1 e 3 são extremos opostos e por isso, relativamente fáceis de categorizar. Os domicílios que não se encaixavam nas categorias 1 e 3 eram classificados na categoria 2. Ao todo, foram inspecionados 455 domicílios (88 de casos e 367 de

controles) no período de fevereiro à maio de 2009, classificados segundo as categorias utilizadas como parâmetros do índice de condições do domicílio, descritas na tabela 1.

Os dados referentes à presença/quantidade de reservatórios de maior capacidade volumétrica por domicílio (caixa-d'água sem tampa ou mal vedada, cisterna, tonel sem tampa ou mal vedado, tanque de cimento, piscina) também foram analisados de forma agregada, separados dos demais reservatórios de menor capacidade volumétrica. Desta forma, a variável “quantidade de reservatórios de alta capacidade volumétrica” por domicílio visitado foi categorizada em: nenhum, um, dois ou três, ou mais de quatro.

Tabela 1. Descrição dos componentes e escores utilizados na construção do índice de condições do domicílio (ICD).

Índice de Condições do Domicílio (ICD)			
Escore	Condição interna do domicílio	Condição do quintal	Sombreamento do quintal
3	Mal cuidado (estrutura ruim, com paredes descascadas, itens quebrados, improvisados, pouca organização e limpeza)	Mal cuidado (desarrumado, presença de lixo/entulho, gramado crescido, pneus, garrafas)	Muita sombra (área externa com mais de 50% de sombra, com árvores grandes, estrutura em forma de toldo e camadas de arbustos com efeito de estufa)
2	Razoavelmente cuidado (estrutura ruim ou simples mas compensada pela boa organização e limpeza)	Razoavelmente cuidado (moderadamente arrumado/ estrutura ruim mas com boa organização e limpeza)	Alguma sombra (nível de sombreamento da área externa entre 25% e 50%)
1	Bem cuidado (estrutura em bom estado, pintura nova, ambiente visivelmente limpo e bem cuidado)	Bem cuidado (arrumado, sem lixo/ entulho evidentes, grama cortada, jardim bem conservado)	Pouca ou nenhuma sombra (área externa com menos de 25% de sombra, sem árvores grandes ou qualquer estrutura que funcione de toldo)

Adaptado de Tun-Lin e colaboradores 1995.

4.1.5 Cálculo do Índice de Condições do Domicílio (ICD)

Os valores do ICD com escores variando de 3 a 9 foram calculados para cada domicílio do estudo. O cálculo foi feito pela soma de cada uma das três categoria avaliadas no domicílio.

4.1.6 Sorologia

As amostras de sangue coletadas durante as entrevistas domiciliares foram encaminhadas para o laboratório de Imunologia Viral do Instituto Oswaldo Cruz, onde

foram centrifugadas para obtenção do soro, alíquotadas e armazenadas a -70°C . Posteriormente, para a detecção de anticorpos da classe IgG específicos para os quatro sorotipos do vírus dengue, as amostras de soro de casos e controles foram submetidas ao kit ELISA IgG anti-dengue PANBIO (PanBio, Pty. Ltd., Brisbane, Austrália). Os ensaios foram realizados no laboratório de Imunodiagnóstico do Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ) e obedeceram ao protocolo recomendado pelos fabricantes. O teste ELISA Panbio é utilizado como auxiliar no diagnóstico clínico laboratorial de pacientes com sintomas clínicos e exposição anterior compatíveis com a febre do dengue.

4.1.7 Treinamento das Equipes de Campo

Para a realização do trabalho de campo contou-se com a participação de 8 integrantes divididos em 2 equipes, sendo: 3 entrevistadoras, 2 técnicos de campo (responsáveis por fotografar, avaliar as condições do intradomicílio e peridomicílio, além da marcação da coordenada), 2 técnicas de laboratório com experiência em coleta de sangue em crianças e um coordenador das equipes. As equipes foram previamente treinadas quanto à aplicação dos instrumentos de coleta de dados, assim como em relação à abordagem e sensibilização dos potenciais participantes quanto à importância em participar do presente estudo.

4.1.8 Piloto do Trabalho de Campo

Foi realizada uma etapa piloto para verificar a viabilidade do trabalho de campo, testar a aplicação e adequação do questionário para atender aos objetivos do estudo. Em um primeiro momento, o questionário foi testado no Centro de Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública e, posteriormente, no bairro Amorim, localizado ao lado do campus da Fundação Oswaldo Cruz, em Manguinhos.

4.1.9 Logística de Campo

De posse da lista de casos selecionados, obtida através de revisão de prontuários nos hospitais participantes do estudo, foi estabelecido contato telefônico com os responsáveis legais das crianças-caso. Durante o contato telefônico, os pais eram

informados sobre o estudo e seus objetivos e posteriormente convidados a participar da pesquisa. Para os casos em que o contato telefônico não foi possível, a primeira abordagem ao potencial participante foi feita diretamente no dia da visita domiciliar.

Uma vez obtido o consentimento de participação, a visita era agendada em data conveniente para o responsável, durante a qual era realizada uma coleta de sangue da criança ou adolescente, além da entrevista com seu respectivo responsável legal. Na ocasião da visita realizada no endereço residencial do caso, o participante era novamente informado sobre os objetivos do estudo e, antes que a mesma prosseguisse o participante era solicitado a ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), caso estivesse de acordo. Somente após a leitura e assinatura do TCLE pelo responsável legal da criança/adolescente dava-se início a coleta de sangue e a entrevista.

A busca de controles na vizinhança foi por muitas vezes auxiliada pela mãe da criança-caso, o que facilitou a adesão à pesquisa por parte dos controles. O mesmo procedimento realizado para os casos foi repetido para seus controles. Os responsáveis pelas crianças-controles foram igualmente informados sobre os objetivos e riscos da pesquisa e solicitados a ler e assinar o TCLE.

Ao término de cada coleta diária de informações de casos e controles, as amostras de sangue eram levadas para o Laboratório de Imunologia Viral (LIV) da Fundação Oswaldo Cruz, onde eram aliqüotadas e congeladas para a etapa seguinte de análise laboratorial. Os questionários contendo os dados das entrevistas foram digitalizados e armazenados no *software* Epidata enquanto que as análises estatísticas foram realizadas com o pacote *epicalc* no programa R 2.11.1 (*R Development Core Team* 2012).

4.1.10 Análise Estatística

Foi realizada uma análise descritiva do perfil epidemiológico e características referentes ao domicílio e peridomicílio de casos e controles. Foram obtidas tabelas de frequência para as principais variáveis categóricas apresentadas como percentuais: características individuais do participante (sexo, idade, *status* da vacinação antiamebílica, relato de infecção anterior), características do domicílio (estrutura interna, organização e limpeza, número de moradores e cômodos) e peridomicílio (presença de quintal, jardim

ou área externa e organização, limpeza e sombreamento do mesmo, presença de criadouros potenciais). A inclusão da vacina antiamarílica como possível variável explicativa se deu pela suspeita de que a campanha de imunização que antecedeu a epidemia de dengue em 2007/2008 no município pudesse estar associada à ocorrência de formas graves. Em virtude da proximidade taxonômica entre os vírus da febre amarela e dengue existe uma suspeita recorrente de que uma imunização antiamarílica possa interferir no curso de uma posterior infecção por dengue, contribuindo para o desenvolvimento de formas clínicas graves devido ao aumento da imunogenicidade (Qiao *et al.* 2011; Teichmann *et al.* 2003).

Foi realizada análise univariada para detectar diferenças entre os casos e controles. A medida de associação utilizada foi a razão de chances (*odds ratio*) pareada, com intervalo de confiança de 95%. Posteriormente, as variáveis que apresentaram associação estatística com o desfecho dengue grave com p-valor *boderline* (p-valor $\leq 0,10$) foram analisadas em um modelo logístico condicional multivariado (ajustado), cujo intuito foi identificar o melhor modelo para explicar fatores de risco referente ao domicílio e peridomicílio para dengue grave. A comparação e escolha do melhor modelo multivariado baseou-se na *analysis of deviance* através do teste ANOVA.

Dos 367 controles selecionados na vizinhança residencial dos casos graves, 22 relataram ter tido dengue não grave (sem hospitalização) diagnosticada em unidade de saúde no mesmo período epidêmico dos casos. Para este grupo, foi realizada uma análise comparativa com casos graves em relação ao histórico de busca por assistência médica (dia da doença em que obteve assistência médica) e evolução diária de sintomas clínicos, elencados como indicadores de mau prognóstico: manifestações hemorrágicas (qualquer tipo de sangramento), dor abdominal, dificuldade respiratória (falta de ar) e irritabilidade e/ou sonolência (dados apresentados no artigo II).

Embora a febre não seja considerada um sinal de alerta, ela também foi incluída na análise, haja vista que sua ausência pode ser um marcador de evolução da fase febril para a fase crítica da doença. A prevalência dos sinais clínicos ao longo dos dias da doença entre casos graves e não-graves foi comparada pelo teste qui-quadrado, além do cálculo da *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

4.2 Estudo Ecológico

Foi realizado um estudo ecológico com objetivo de investigar fatores associados à incidência de casos graves de dengue na epidemia de 2007/2008, utilizando como principais variáveis explicativas o número de casos de dengue em 2001 (*proxy* da incidência de dengue DENV3), indicadores socioeconômicos e de oferta de serviços de saúde nas áreas delimitadas como bairros.

Os registros referentes ao bairro de Gericinó (desmembrado de Bangu em 2004) foram agregados ao bairro de Bangu, assim como os registros referentes aos bairros Vasco da Gama e Parque Colúmbia, incorporados respectivamente aos bairros de São Cristóvão e Pavuna, de onde foram emancipados. Esse procedimento teve intuito de evitar problemas de comparabilidade e manter a correspondência dos bairros entre as variáveis. O bairro de Paquetá foi retirado da análise, pois, por ser uma ilha não apresenta informações de bairros vizinhos, informação necessária para testar a autocorrelação espacial. Assim, foram utilizados na análise 156 dos 160 bairros oficiais da cidade do Rio de Janeiro. Os dados foram analisados através de modelos de regressão múltipla gerados no *software* estatístico de domínio público R 2.11.1 (*R Development Core Team* 2012).

4.2.1 Área de Estudo

Localizado na Região Sudeste do Brasil, compondo a Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro entre as latitudes 23°04'10" de Latitude Sul e 43°47'40" de Longitude Oeste, a cidade do Rio de Janeiro conta com uma população de 6.323.037 habitantes distribuídos em uma área de 1.182Km² (IBGE, 2010). De acordo com os critérios físico-urbanísticos, administrativos e de planejamento, o município está oficialmente dividido em 160 bairros.

4.2.2 Fonte de Dados

(i) Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SEMSA-RJ)

Os dados referentes aos casos de dengue foram obtidos junto à Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde, compilados através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Para o presente estudo, foram utilizados os casos confirmados de dengue das formas clínicas mais graves (febre hemorrágica, síndrome do choque e dengue com complicações) ocorridos no Município do Rio de Janeiro no ano de 2008 e selecionados a partir da variável data de aparecimento dos primeiros sintomas no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A seleção dos casos por essa variável teve como objetivo minimizar distorções no universo de casos, ocasionadas por eventuais discrepâncias entre a data de ocorrência e a data de notificação do caso. Cabe ressaltar, que do total de notificações em 2008 (59.395), 41.054 tiveram o preenchimento da variável classificação final do caso ignorada, o que corresponde a um percentual de preenchimento de aproximadamente 31%.

Os casos foram agregados segundo bairro de residência. Para aqueles cuja variável bairro não estava preenchida, foi realizada busca manual através do complemento do endereço. Após a busca, 85 casos não foram localizados e por isso foram excluídos da análise. Com isso, obteve-se um percentual de preenchimento de 99,8% da variável bairro de residência dos casos confirmados.

(ii) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

• Estimativas Populacionais

Para o cálculo da população por bairro nos anos de 2001 e 2008 (intercensitários) foram utilizados os dados dos Censos Demográficos de 2000 e 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis no site Armazém dos Dados da Prefeitura do Município do Rio de Janeiro. As populações dos bairros nos anos intercensitários foram estimadas com base no modelo geométrico, que supõem uma variação populacional linear constante por unidade de tempo discreto (ano), neste caso, a variação populacional entre os censos de 2000 e 2010.

• Indicadores Socioeconômicos e de Infraestrutura Sanitária

Os indicadores socioeconômicos e de infraestrutura sanitária foram construídos com base nos dados do Sistema IBGE de Recuperação Automática (SIDRA-IBGE) referentes ao ano de 2010. Os dados são de domínio público e podem ser obtidos no site <http://www.sidra.ibge.gov.br/>.

iii) Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES)

As informações referentes aos estabelecimentos de saúde do município do Rio de Janeiro foram extraídas do site do CNES, disponível no endereço <http://cnes.datasus.gov.br/>. Foram selecionadas somente unidades públicas de saúde (SUS), posteriormente classificadas segundo tipo (Posto de Saúde, Estratégia de Saúde da Família e Hospitais) e bairro de localização.

4.2.3 Padronização das Variáveis Explicativas

As médias e desvios-padrão das variáveis preditoras foram calculadas para o conjunto dos bairros para que, posteriormente, os valores fossem padronizados utilizando a escala Z ($[X - \text{média}] / \text{desvio-padrão}$). A padronização das variáveis preditoras permite comparar a magnitude da alteração na taxa de incidência associada ao acréscimo de um desvio-padrão na média de cada variável explicativa do modelo, quando todas as outras variáveis do modelo são mantidas constantes (Myers *et al.* 2006).

(i) Variável Resposta

Como variável resposta foram considerados os casos das formas clínicas mais graves de dengue (febre hemorrágica, síndrome do choque e dengue com complicações), ocorridos no Município do Rio de Janeiro no ano de 2008 e classificados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) de acordo com o esquema tradicional da Organização Mundial de Saúde (WHO 1997). Os casos agregados por bairro de residência foram ponderados pela população no modelo de regressão binomial negativo.

(ii) Variáveis Independentes

Foram utilizados indicadores referentes à oferta de serviços de saúde (número de unidades da Estratégia de Saúde da Família e de Postos de Saúde por bairro), circulação prévia do sorotipo DENV3 (número de casos confirmados de dengue por bairro no ano epidêmico de 2001), cor/raça (percentual de residentes que se autodeclararam da cor/raça preta), oferta de serviços de abastecimento de água (proporção de domicílios particulares permanentes com abastecimento de água da chuva armazenada em cisterna) e coleta de lixo (proporção de domicílios permanentes em aglomerados subnormais cujo lixo é

coletado por caçamba e proporção de domicílios particulares permanentes com lixo jogado em terreno baldio ou logradouro), densidade populacional (razão entre população e área do bairro em Km²), indicador de população de baixa renda (proporção de moradores em domicílios particulares permanentes sem banheiro de uso exclusivo dos moradores e nem sanitário) e população vivendo em favelas (proporção da população vivendo em aglomerados subnormais).

4.3.4 Análise Estatística

Os dados foram estudados por modelo linear generalizado com distribuição binomial negativa, adequado para dados de contagem (número de casos) quando há superdispersão. A variável resposta y_i , para $i= 1,2,3\dots,156$ bairros do Rio de Janeiro, tem valor esperado μ_i e parâmetro de dispersão θ , por meio do qual se acomoda a extra-variação. A significância de superdispersão dos erros do modelo (a razão entre a *deviance* e os graus de liberdade maior que a unidade) foi testada através da função *poisgof* do pacote *epicalc* no *software* R 2.11.1 (Byers *et al.* 2003).

O modelo assume a forma $\log(\mu) = \beta x + \varepsilon$, no qual x_i é a variável explicativa padronizada (com o seu coeficiente de regressão associado β_i), ε é o erro. A variação na população foi incluída como patamar (*offset*) do modelo, considerando o logaritmo da população de 2008 de cada bairro. A exponencial dos coeficientes de regressão β_i indicam a variação na razão de taxas de incidência (*incidence rate ratio*, IRR), para cada incremento de 1 desvio-padrão na média da variável explicativa correspondente.

Previamente à análise multivariada, foi realizado o teste de multicolinearidade VIF (*Variance Inflation Factor*) entre as variáveis independentes, com tolerância inferior à VIF <10. As mesmas foram testadas separadamente no modelo univariado e aquelas que apresentaram significância estatística (p-valor <0,05) foram elegíveis para serem testadas na regressão binomial negativa pelo método *forward*. Para avaliar a adequação dos modelos estatísticos em relação dependência espacial utilizou-se o índice de Moran dos resíduos do modelo, uma vez que os modelos lineares generalizados não levam em consideração a autocorrelação espacial.

As atividades relacionadas ao presente projeto tiveram aprovação junto aos seguintes comitês de ética em pesquisa:

- **Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil (SMSDC-RJ)**

Parecer nº: 33/09

CAAE nº: 0029.0.314.011-09

- **Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ)**

Parecer nº: 03/09

- **Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (IPEC-FIOCRUZ)**

Parecer nº: 061/2008

CAAE: 3723.0.000.009-08

- **Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública- CEP/ENSP**

Parecer nº: 43/11

CAAE nº: 0053.0.031.000-11

ARTIGO I**Condições do peridomicílio e dengue grave:
um estudo caso-controle no Rio de Janeiro****Resumo**

O objetivo deste estudo foi analisar a influência de fatores do ambiente domiciliar e peridomiciliar na ocorrência de casos graves de dengue durante a epidemia de 2007/2008 no estado do Rio de Janeiro. Foi conduzido estudo caso-controle retrospectivo, em amostra de 88 pacientes graves com idade entre 2 e 18 anos, selecionados por revisão de prontuários em quatro centros de atenção terciária infantil, e 367 controles de vizinhança, pareados por idade. Os dados foram coletados através de entrevistas e avaliação sistemática das condições do domicílio e peridomicílio, posteriormente analisados por regressão logística condicional. O percentual de reservatórios de maior capacidade volumétrica, sem tampa ou vedados de forma inadequada (caixas d'água, tonéis, cacimbas/cisterna e tanques de cimento e piscina) foi superior nos domicílios dos casos graves quando comparado aos domicílios dos controles (OR= 1,6; IC95%= 1,365-20,01; p- valor=0,015). A presença desses reservatórios de maior potencial de produção de formas adultas do vetor no ambiente peridomiciliar é compatível com uma situação de maior exposição a picadas e consequente aumento da carga viral inoculada no hospedeiro, células inicialmente infectadas e títulos virêmicos, fatores associados à gravidade da dengue. A emergência de casos graves de dengue em contextos domiciliares e peridomiciliares de alta transmissão reforçam a importância da constante vigilância e intervenção nesse tipo de reservatório, fruto da precariedade estrutural dos domicílios e intermitência dos serviços abastecimento de água.

Palavras- chave: Saúde ambiental; Dengue Grave; Criadouros.

INTRODUÇÃO

A dengue é atualmente uma das arboviroses reemergentes de maior importância epidemiológica no mundo, prevalente em mais de 100 países distribuídos nas regiões tropicais e subtropicais, particularmente as regiões do Sudeste Asiático, Norte da Austrália, Ilhas do Pacífico e Caribe e América Latina (Periago & Guzmán 2007; Guzmán *et al.* 2010).

No Brasil, sua importância como problema de saúde pública vem sendo reforçada por sucessivas epidemias em diversas cidades do país, com destaque para o estado do Rio de Janeiro, cujo aumento significativo de hospitalizações e óbitos na última década, acometendo indivíduos nas faixas etárias mais jovens vem sendo alvo de grande discussão (Rocha & Tauil 2009; Barreto & Teixeira 2008).

Embora os primeiros casos graves da doença (febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue) no Rio de Janeiro tenham sido reportados no início da década de 90 durante uma epidemia causada pela introdução do DENV2 (Siqueira 2008), foi em 2008 durante a epidemia deflagrada por uma variante deste mesmo sorotipo que o aumento das formas clínicas graves ficou evidente (Medonho 2009; Oliveira *et al.* 2010). Naquele ano, de janeiro a maio foram notificados 80.404 casos com 109 óbitos, sendo 37 por febre hemorrágica do dengue (FHD), 20 por síndrome de choque por dengue (SCD) e 52 por dengue com complicações, com 42% dos óbitos na faixa até 15 anos (SESDEC-RJ 2008).

Acredita-se que uma combinação de diferentes fatores contribua para o aumento do risco de evolução para as formas graves, incluindo determinantes socioeconômicos com reflexos no acesso à assistência de saúde, suscetibilidade genética do hospedeiro, variantes genóticas mais virulentas do vírus, até fatores relacionados ao sistema imune decorrentes de infecções múltiplas e sequenciais por diferentes sorotipos do vírus (Halstead *et al.* 2001; Oliveira *et al.* 2010). Por outro lado, existe uma escassez de estudos referentes às características ambientais relacionadas ao contexto de emergência das formas clínicas graves, particularmente, condições do meio ambiente antrópico (domicílio e peridomicílio), capazes de favorecer a manutenção da transmissão do vírus dengue.

A transmissão do dengue é essencialmente urbana, visto que é neste ambiente onde se encontram todos os fatores fundamentais para a sua ocorrência: o homem, o vírus, o vetor e, principalmente, as condições políticas, econômicas e culturais favoráveis ao estabelecimento da cadeia de transmissão (Marzochi 1994).

Sob este aspecto, objetivo do presente trabalho foi discutir a influência dos fatores ambientais, particularmente àqueles referentes às condições do ambiente domiciliar e peridomiciliar na ocorrência de casos graves de dengue, hospitalizados durante a epidemia de 2007/2008 no estado do Rio de Janeiro.

MATERIAL E MÉTODO

Desenho de Estudo

Foi conduzido um estudo caso-controle retrospectivo de base secundária e amostragem por vizinhança. Para cada caso grave, foram selecionados pelo menos quatro controles, pareados por idade e local de residência (mesmo quarteirão do domicílio dos casos). A amostra final foi composta por 88 casos graves de dengue com idade entre 2 e 18 anos, hospitalizados no período de 01/11/2007 a 30/04/2008 em quatro centros de atenção terciária infantil no município do Rio de Janeiro (Instituto de Puericultura Martagão Gesteira- IPPMG/UFRJ, Instituto Fernandes Figueira- IFF/FIOCRUZ, Hospital Infantil Pronto Baby e Hospital Municipal Menino Jesus) e selecionados por revisão de prontuários. Os 367 controles pareados por idade (± 3 anos), foram selecionados na vizinhança residencial (mesmo quarteirão) dos casos.

Coleta de Dados

Foram realizadas entrevistas domiciliares com os responsáveis dos participantes (casos e controles) e inspeções nos domicílios no período de fevereiro a maio de 2009. Esta etapa foi conduzida por duas equipes previamente treinadas quanto à aplicação do questionário, assim como em relação à abordagem e sensibilização dos participantes potenciais quanto à importância da participação no estudo. O questionário era composto de três blocos de perguntas: perguntas referentes ao participante (características epidemiológicas, *status* de vacinação anti-amarelão, histórico de infecção anterior por

dengue), um bloco referente às características do domicílio (número de cômodos, número de ocupantes/ moradores, tempo que mora no atual endereço, hábito de armazenamento de água e tipos de recipientes utilizados, condições da estrutura interna da casa) e do peridomicílio (presença de quintal ou área externa e o estado em que o mesmo se apresenta no que diz respeito à organização, presença de lixo e entulho e sombreamento).

Algumas variáveis do domicílio e do peridomicílio foram coletadas com intuito de construir um Índice de Condições do Domicílio (*Premise Condition Index- PCI*), proposto por Tun-Lin e colaboradores (1995) como ferramenta para otimizar a inspeção de domicílios. Cada residência visitada foi fotografada, avaliada e classificada pelo entrevistador de acordo com os quesitos: estrutura interna, limpeza e organização do domicílio (bem cuidado, razoavelmente cuidado e mal cuidado), estrutura, limpeza e organização da área externa, jardim ou quintal (bem cuidado, razoavelmente cuidado e mal cuidado) e, por fim, sombreamento da área externa, jardim ou quintal (pouca sombra, razoavelmente sombreado e muito sombreado).

De acordo com a avaliação do entrevistador e do técnico de campo, cada residência visitada recebeu uma pontuação que posteriormente foi utilizada para compor o índice de condições do domicílio a ser testado no modelo logístico condicional como variável independente. As categorias 1 e 3 são extremos opostos e por isso, relativamente fáceis de categorizar. Os domicílios que não se encaixavam nas categorias 1 e 3 eram classificados na categoria 2. Foram inspecionados 455 domicílios (88 de casos e 367 de controles) no período de fevereiro a maio de 2009, os quais foram categorizados segundo a pontuação descrita na tabela 1.

Adicionalmente, os dados referentes à presença e quantidade de reservatórios de maior capacidade volumétrica por domicílio (caixa-d'água sem tampa ou mal vedada, cisterna, tonel sem tampa ou mal vedado, tanque de cimento, piscina), foram também analisados de forma agregada, separados dos demais reservatórios de menor capacidade volumétrica. Desta forma, a variável “quantidade de reservatórios de alta capacidade volumétrica” por domicílio foi categorizada em: nenhum, um, entre dois e três e mais de três. Os valores do índice de condições do domicílio (ICD) com escore variando de 3 a 9

foram calculados através da soma de cada uma das três categorias avaliadas no domicílio (tabela 1).

Tabela 1. Descrição dos componentes e escores utilizados na construção do índice de condições do domicílio (ICD).

Índice de Condições do Domicílio (ICD)			
Escore	Condição interna do domicílio	Condição do quintal	Sombreamento do quintal
3	Mal cuidado (estrutura ruim, com paredes descascadas, itens quebrados, improvisados, pouca organização e limpeza)	Mal cuidado (desarrumado, presença de lixo/entulho, gramado crescido, pneus, garrafas)	Muita sombra (área externa com mais de 50% de sombra, com árvores grandes, estrutura em forma de toldo e camadas de arbustos com efeito de estufa)
2	Razoavelmente cuidado (estrutura ruim ou simples mas compensada pela boa organização e limpeza)	Razoavelmente cuidado (moderadamente arrumado/ estrutura ruim mas com boa organização e limpeza)	Alguma sombra (nível de sombreamento da área externa entre 25% e 50%)
1	Bem cuidado (estrutura em bom estado, pintura nova, ambiente visivelmente limpo e bem cuidado)	Bem cuidado (arrumado, sem lixo/ entulho evidentes, grama cortada, jardim bem conservado)	Pouca ou nenhuma sombra (área externa com menos de 25% de sombra, sem árvores grandes ou qualquer estrutura que funcione de toldo)

Adaptado de Tun-lin e colaboradores 1995.

Cálculo Amostral

A estimativa do tamanho amostral foi baseada em um modelo de regressão logística simples, na qual foi considerado nível de confiança de 95%, poder de 80%, razão casos/controles de 1-4 e proporção de exposição às variáveis analisadas entre controles estimada em 40%. Considerando esses parâmetros, seria possível detectar uma razão de chance de dois em uma amostra de 82 casos e 328 controles (Fleiss 1981).

Seleção e critérios de elegibilidade

- **Casos**

Os casos graves foram selecionados através de revisão de prontuários nos hospitais participantes. A definição de dengue grave utilizada foi a síndrome do choque, síndrome clínica que resulta da perfusão tecidual (Balmaseda *et al.* 2005), caracterizada pela presença de hipotensão arterial para idade (pressão sistólica <80 mm de Hg para <5

anos de idade e <90 mm para ≥ 5 anos) ou pressão arterial convergente (diferença entre as pressões sistólica e diastólica ≤ 20 mm Hg) associada a pelo menos um dos sinais: pele fria e pegajosa, enchimento capilar lentificado ou pulso filiforme. Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico de dengue na faixa etária de 2-18 anos de idade, classificados como dengue grave e hospitalizados nos hospitais participantes no período de 01/11/2007 a 30/04/2008. Por motivos operacionais, em períodos epidêmicos os exames para confirmação sorológica não são realizados e em todos os casos suspeitos nos serviços de saúde (WHO 2009). Neste sentido, não foi possível considerar tal exame como critérios de inclusão, embora 49 dos 88 casos tenham tido confirmação sorológica (IgM) na ocasião da hospitalização.

Adicionalmente, todos os casos graves apresentaram positividade para imunoglobulinas da classe IgG específicas para vírus dengue, como uma forma de validação do diagnóstico clínico-epidemiológico de dengue (Wakimoto 2011).

- **Controles**

Foram consideráveis controles elegíveis crianças na faixa etária de até três anos a mais ou a menos que o respectivo caso-referência, que residiam no mesmo quarteirão dos casos no período epidêmico de interesse, independente da história de infecção prévia por dengue (exceto as que tenham sido hospitalizadas). Para cada caso, foram amostrados pelo menos quatro controles provenientes de residências diferentes. A busca de domicílio para identificação de controles obedeceu à seguinte ordem: (i) Primeira residência a direita da casa visitada; (ii) Primeira residência a esquerda da casa visitada; (iii) Primeira residência a frente da casa visitada; (iv) Segunda residência a direita da casa visitada; (v) Segunda residência a esquerda da casa visitada e assim sucessivamente até que o total de controles tivesse sido atingido. No caso de apartamentos, a identificação de controles ocorreu da mesma forma no mesmo andar, repetindo o procedimento um andar abaixo e um andar acima até que se completasse o número necessário.

Critérios de Não Inclusão

Crianças com doenças hematológicas ou neoplásicas, com doenças autoimunes e imunodeficiências, incluindo transplantes e HIV positivos não foram incluídas nos

estudo, além daquelas que haviam sido hospitalizadas por dengue no período epidêmico de interesse não foram elegíveis para o grupo controle (Balmaseda *et al.* 2005).

Análise

Foi realizada uma análise descritiva do perfil epidemiológico e características referentes ao domicílio e peridomicílio de casos e controles. Os dados foram analisados em um modelo logístico condicional (univariado e multivariado) utilizando o pacote estatístico R versão 2.11.1 (*R Development Core Team* 2012). As variáveis que nos modelos simples apresentaram p-valor $\leq 0,05$ foram elegíveis para serem testadas no modelo multivariado. A comparação e escolha do melhor modelo baseou-se na análise de desvio (*analysis of deviance*) através do teste ANOVA.

Quanto à distribuição espacial dos casos graves, optou-se por não restringir a amostra apenas ao município do Rio de Janeiro para que assim fosse alcançado maior tamanho amostral. Neste sentido, os participantes do estudo são oriundos de oito municípios do estado do Rio de Janeiro: 67,8% são residentes do município do Rio de Janeiro, seguido de Nova Iguaçu (12,6%), Duque de Caxias (8%), Niterói (3,4%), Nilópolis e Mesquita (2,3%) e Magé (1,1%).

As atividades relacionadas ao presente estudo foram realizadas conforme as determinações dos comitês de ética em pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde-SMSDC/RJ, do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira -IPPMG/UFRJ, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/FIOCRUZ e da Escola Nacional de Saúde Pública –ENSP/FIOCRUZ.

RESULTADOS

Dos 128 casos inicialmente selecionados na revisão de prontuários, 88 foram localizados e aderiram ao estudo, totalizando um percentual de 68,8% de adesão. O maior número de perdas se deu entre os casos que residiam em áreas de conflito, com largo histórico de violência. Nove casos se encontravam nessa situação e por isso foram excluídos do estudo. O mesmo número de perdas se deu entre casos que não residiam mais no endereço fornecido no prontuário. Adicionalmente, sete casos foram excluídos devido ao registro de endereços errados ou inexistentes e sete por ausência de informação

nos prontuários. Adicionalmente, foram também excluídas cinco crianças que haviam falecido por outro motivo que não dengue, duas que eram residentes de outros estados e que estava de férias na cidade no momento do adoecimento, além de uma cujo responsável se recusou a participar da pesquisa.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles quanto ao sexo e idade entre os grupos e a média de idade de casos e controles foi de 10 anos. Houve também baixa prevalência de relato de infecção anterior e vacinação anti-amarela tanto em ambos os grupos, com diferenças estatisticamente não significativas (tabela 1).

Tabela 1. Frequência relativa (%) das características de casos graves e controles. Rio de Janeiro- RJ, Brasil.

Características Epidemiológicas	Casos Graves (n=88)	Controles (n= 367)	p-valor
Sexo			
• Feminino	51,1	44,8	0,30
Idade			
• ≤ 5 anos	11,4	10,6	
• 5-10 anos	50,0	46,2	0,60
• 10-17 anos	38,6	43,2	0,33
Relato de infecção anterior ⁺⁺			
• Sim	3,4	1,9	0,42
Vacinação anti-amarela autorreferida ⁺⁺⁺			
• Sim	6,8	7,6	0,92
Moradores do domicílio com dengue			
• Nenhum	76,2	84,9	
• Pelo menos 1	23,8	15,1	0,05*

* P-valor estatisticamente significativo considerando um nível de confiança de 95%.

⁺⁺ Dois casos e 11 controles não sabiam informar se haviam sido vacinados antes da epidemia e por isso, foram excluídos da análise. ⁺⁺⁺ Um caso e um controle que não sabiam informar se já haviam tido episódio de dengue anterior foram considerados como resposta não.

Por outro lado, o acometimento por dengue de outros moradores do núcleo familiar durante o período epidêmico foi mais frequente no domicílio dos casos graves quando comparado ao domicílio dos controles, diferença estatisticamente significativa (tabela 1).

Análise Estatística

Do ponto de vista das características dos domicílios, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao número médio de moradores e cômodos por

domicílio (quarto, sala, cozinha e banheiro) entre casos e controles. Em contrapartida, o hábito de armazenamento de água da chuva em cisterna foi mais frequente nos domicílios dos casos quando comparado aos dos controles, com p- valor da *odds ratio* no limite da significância estatística (OR= 2,25 p- valor= 0,061) (tabela 2).

Tabela 2. Frequência relativa (%), odds ratio (OR) das características dos domicílios dos casos e controles. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Características do Domicílio	Casos Graves (n=88)	Controles (n=367)	OR	IC (95%)	P-valor
Total de moradores					
• ≤ 3 moradores	23,8	23,2	1 ⁺		
• 4-6 moradores	63,6	60,1	1,03	[0,59- 1,82]	0,89
• ≥ 7 moradores	12,5	16,7	0,89	[0,39- 2,03]	0,78
Número de cômodos no domicílio					
• ≤ 3 cômodos	12,5	11,2	1 ⁺		
• 4-5 cômodos	63,6	66,4	0,76	[0,36- 1,66]	0,50
• ≥ 6 cômodos	23,8	22,4	0,84	[0,35-2,09]	0,72
Abastecimento/armazenamento de água					
Cisterna					
• Sim	18,2	12,2	2,25	[0,96- 5,28]	0,06
Tanque de cimento					
• Sim	3,4	3,3	1,02	[0,27- 3,81]	0,97
Poço raso					
• Sim	15,9	14,2	1,35	[0,58- 3,14]	0,47
Caixa d'água sem tampa ou mal vedada					
• Sim	15,9	11,5	1,54	[0,76-3,15]	0,23
Tonel sem tampa ou mal vedado					
• Sim	12,5	11,7	1,25	[0,54-2,89]	0,59
Piscina					
• Sim	22,7	22,7	1,01	[0,55- 1,81]	0,98
Reservatórios de maior capacidade volumétrica++					
• Nenhum	37,5	42,9	1 ⁺		
• Um	43,2	40,2	1,38	[0,75-2,54]	0,29
• Dois	13,6	15,3	1,32	[0,58-3,00]	0,50
• Três ou mais	5,7	1,6	5,22	[1,36-20,00]	0,01*
Pequenos recipientes					
• Sim	12,5	10,4	1,34	[0,59- 3,04]	0,47

Nota: * P-valor estatisticamente significativo. IC 95%= Intervalo de Confiança de 95%.

++ Foram considerados reservatórios de maior capacidade volumétrica: caixa-d'água sem tampa ou mal vedada, tonel sem tampa ou mal vedado, tanque, piscina e cisterna. ⁺ Estrato de referência.

As diferenças na prevalência de hábitos de armazenamento de água em tanque de cimento e poço raso nos domicílios de casos e controles não foi significativa, assim como para as variáveis “presença de caixa d'água sem tampa ou mal vedada”, “presença de tonel sem tampa ou mal vedado”, “presença de piscina” e “uso de recipientes menores

para armazenamento de água” (painéis, galões e baldes). Contudo, quando se analisou a quantidade de reservatórios de maior capacidade volumétrica (criadouros potenciais de maior produtividade de formas aladas do vetor) de forma agregada, a chance de dengue grave foi 5,2 vezes maior nos domicílios que apresentavam 3 ou mais reservatórios desse tipo (p-valor= 0,015) (tabela 2).

Quanto ao índice de Condições do Domicílio- ICD (*Premise Condition Index*), a diferença na prevalência para os diferentes estratos das condições internas do domicílio (visivelmente bem cuidado, razoavelmente cuidado e mal cuidado) entre domicílios de casos e controles não foi significativa (tabela 3).

Tabela 3. Frequência relativa (%) e odds ratio (OR) dos parâmetros referentes ao domicílio/peridomicílio, utilizados na construção do indicador de condições do domicílio (ICD). Rio de Janeiro-RJ, Brasil (2009).

Características domicílio e peridomicílio	Casos graves (n=88)	Controles (n=367)	OR	IC (95%)	p-valor
Condições internas da casa					
• Visivelmente bem cuidado	47,7	41,4	1 ⁺		
• Razoavelmente cuidado	29,5	34,2	0,70	[0,37- 1,33]	0,28
• Mal cuidado	22,7	24,4	0,70	[0,35- 1,40]	0,32
• Perdas	1,3	0	-	-	-
Condições do quintal, jardim ou área externa					
• Visivelmente bem cuidado	39,2	29,0	1 ⁺		
• Razoavelmente cuidado	20,3	24,9	0,51	[0,22- 1,19]	0,12
• Mal cuidado	40,5	46,1	0,51	[0,24- 1,06]	0,07**
• Não tem	0	0	-	-	-
Sombreamento quintal					
• Pouca ou nenhuma sombra	18,9	31,5	1 ⁺		
• Alguma sombra	48,6	36,7	2,81	[1,31- 6,02]	0,00*
• Muito sombreado	32,4	31,8	1,93	[0,86- 4,29]	0,10
• Não tem					
ICD					
• ≤ 3	20,6	18,4	1 ⁺		
• > 3 e ≤ 6	45,9	46,2	0,83	[0,37- 1,86]	0,66
• > 6 e ≤ 9	33,3	35,4	0,79	[0,34- 1,84]	0,59

IC 95%= Intervalo de Confiança de 95%.

⁺ Estrato de referência; * P-valor estatisticamente significativo; ** P-valor *boderline*.

Para o componente referente às condições do quintal, jardim ou área externa, casos graves apresentaram melhores condições quando comparado aos controles. Embora essa diferença entre os grupos de comparação não tenha sido estatisticamente significativa ao nível de confiança de 95%, cabe destacar que o p-valor da *odds ratio*

estimada para a categoria “mal cuidado” em relação à categoria “visivelmente bem cuidado” (estrato de referência) foi *borderline* (OR=0,514; p-valor=0,071). Adicionalmente, não foi observada associação com o desfecho grave na análise dos componentes na forma sintética do índice (ICD) (tabela 3).

Por outro lado, nível intermediário de sombreamento do quintal ou área externa apresentou associação positiva ao desfecho grave. A chance de dengue grave foi 2,8 vezes maior em domicílios cujo quintal ou área externa tem sombreamento intermediário quando comparado àqueles cujo quintal tem pouca ou nenhuma sombra (p-valor= 0,007) (tabela 3).

Foram comparados três modelos na análise multivariada, os quais continham as variáveis elegíveis na etapa univariada (p-valor <0,05). O teste da ANOVA indicou como mais adequado o modelo contendo as variáveis “presença de outros moradores do domicílio com dengue” e “presença de 3 ou mais reservatórios de alta capacidade volumétrica vedados de forma inadequada” (tabela 4).

Tabela 4. Análise de variância (ANOVA) dos modelos multivariados elegíveis.

Variáveis	OR Ajustada	IC95%	P-valor
Modelo 1			
• Moradores do domicilio com dengue	1,86	[1,01- 3,45]	0,04*
Modelo 2			
• Moradores do domicilio com dengue	1,99	[1,06- 3,72]	0,03*
• Reservatórios de alta capacidade volumétrica*	1,41	[1,01- 1,99]	0,04*
Modelo 3			
• Moradores do domicilio com dengue	1,99	[1,06- 3,73]	0,03
• Reservatórios de alta capacidade volumétrica*	1,42	[1,01- 2,01]	0,04*
• Sombreamento do quintal	1,01	[0,99- 1,01]	0,18

Resultado da ANOVA entre os modelos 1 e 2 foi significativo (p- valor= 0,046). Rejeita-se a H_{nula} : o modelo menor é melhor. Resultado da ANOVA entre os modelos 2 e 3 não foi significativo (p- valor= 0,184), logo, não rejeita-se a H_{nula} : o modelo menor é melhor.

DISCUSSÃO

Os achados apontaram ocorrência estatisticamente significativa de dengue grave em residentes de domicílios que utilizam pelo menos três reservatórios de alta capacidade volumétrica vedados de forma inadequada (tanque de cimento, cisternas/cacimbas, piscinas mal tratada, poços e caixa d’água). A importância estratégica desse tipo de reservatório como criadouro de *Ae. aegypti* já havia sido discutida em estudos anteriores

(Tun-Lin & Barnes, 1995; Lagrotta 2006; Freitas *et al.* 2007). Embora o Ministério da Saúde recomende igual atenção a todos os criadouros preferenciais de *Ae. aegypti*, questiona-se a eficiência para produção das formas aladas do vetor daqueles de pequena capacidade volumétrica, a exemplo de recipientes sem utilização pela população, descartáveis e removíveis, que dependem da água da chuva para serem abastecidos ou ainda recipientes artificiais utilizados como forma alternativa de armazenamento de água ou para fins decorativos (tonéis, galões, vasos de plantas aquáticas, pratos de xaxim, barris, tambores) (Lagrotta 2006). Apesar de serem frequentemente encontrados como depósito de formas imaturas de *Ae. aegypti*, a pequena quantidade de água nesses recipientes é bastante instável e transitória no ambiente. Sujeitos à secagem pela ação do sol ou à rápida destruição decorrente da dinâmica do lixo urbano, a possibilidade das larvas evoluírem para a forma adulta é reduzida, implicando na baixa produtividade de espécimes adultos (Nobre *et al.* 1998; Lagrotta 2006).

Por outro lado, reservatórios permanentes de maior capacidade volumétrica utilizados pela população para estocar água são de difícil remoção e exibem maior potencial para produção de larvas e formas aladas de *Ae. aegypti*, funcionando como macro criadouros que alimentam pequenos criadouros periféricos (ralos, pratos de planta etc), eixo de sustento de grandes epidemias (Tun-Lin & Barnes 1995; Tun-Lin *et al.* 1995; Penna 2003; Lagrotta 2006). Essa situação é frequentemente agravada pela distribuição intermitente de água em áreas endêmicas, situação em que as práticas de armazenamento contribuem para a manutenção e proliferação do vetor, aumentando o risco de infecção e adoecimento pelo vírus dengue (Pontes *et al.* 2000).

Os resultados de um estudo pioneiro, no qual se testou a reatividade de amostras de soro de crianças hospitalizadas, classificadas em grupos de diferentes espectros clínicos de dengue, com proteínas da saliva de *Ae. aegypti* (*mosquito salivary protein-MSP*), apontou diferenças significativas no padrão de resposta imune entre os diferentes grupos de pacientes (Machain-Williams *et al.* 2012). As MSPs são consideradas altamente imunogênicas e apontadas como desreguladoras da resposta inflamatória e hemostática durante o repasto sanguíneo. Ao se ligarem aos mediadores do processo inflamatório, as MSPs antagonizam a defesa do hospedeiro, facilitando a sucção de

sangue, aumentando a suscetibilidade das células e transmissão do vírus, fatores associados ao aumento da gravidade em diversas arboviroses (Brummer-Korvenkontion *et al.* 1997; Schneider *et al.* 2007; Calvo *et al.* 2007).

Outros estudos sugerem que em situação de alta exposição prévia à picadas do vetor e, conseqüentemente, os mosquitos infectados expostos a altos títulos de anticorpos contra MSPs tendem a realizar picadas múltiplas e prolongadas, aumentando o risco de inoculação do vírus (Platt *et al.* 1997). Esse processo levaria ao aumento da carga viral inoculada no hospedeiro e da quantidade de células inicialmente infectadas, além de títulos virêmicos, fatores associados à gravidade da infecção pelo vírus dengue (Vaughn *et al.* 2000; Machain-Williams *et al.* 2012).

Os aspectos envolvendo a plausibilidade biológica da associação entre exposição prévia às proteínas salivares de *Ae. aegypti* - decorrente da alta exposição à picadas - e gravidade da infecção por dengue apresentadas nesses estudos são consistentes com os resultados apresentados no presente artigo. Neste sentido, a presença de três ou mais reservatórios de alta capacidade volumétrica vedados de forma inadequada durante um período de intensa transmissão pode ter contribuído para alta densidade vetorial e, conseqüentemente, altas taxas de picada no ambiente domiciliar dos casos graves quanto comparado ao dos controles.

Quanto à questão do nível de sombreamento do peridomicílio, embora não haja evidências de sua influência na ocorrência do desfecho no presente estudo, sua importância na modulação de condições ideais para produção de pupas e formas aladas do *Ae. aegypti* e, conseqüentemente para a ocorrência de transmissão já foi documentada por alguns autores (Tun-Lin *et al.* 1995; Freitas *et al.* 2007; Richardson *et al.* 2012).

Adicionalmente, o acometimento de pelo menos um morador da casa no mesmo período epidêmico de hospitalização do caso grave (evidenciada pelas análises univariada e multivariada) reforça a ocorrência de um contexto domiciliar da alta exposição às picadas do mosquito já que se trata de uma espécie que apresenta comportamento antropofílico e endófilo (Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994).

Ainda que o foco do presente estudo não tenha sido a presença de criadouros e sim as condições de vulnerabilidade dos domicílios e seu entorno, os achados do presente

estudo devem ser interpretados considerando a possibilidade de ocorrência de mudanças na configuração do ambiente peridomiciliar, ou mesmo na estrutura dos imóveis, no período entre a ocorrência da epidemia e a coleta de dados.

Sob este aspecto, a julgar pelas visitas *in loco* e fotografias dos domicílios, a maioria das famílias são de baixo poder aquisitivo, logo, sem condições de promover melhorias na estrutura de suas residências. O resultado de um estudo apontou que domicílios positivos para criadouros de *Ae. aegypti* tem probabilidade 3,22 maior de permanecer positivos nos 12 meses seguintes que um domicílio negativo se tornar infestado pelo vetor (Tun-Lin *et al.* 1995). Além disso, o uso de reservatórios permanentes (caixa d'água, tanque de cimento, cacimba) pela população para armazenar água contribui para estabilidade dos índices de infestação ao longo do tempo (Freitas *et al.* 2007).

Em contrapartida, em relação à organização do quintal/área externa, a associação inversa observada entre a categoria “mal cuidada” e “casos graves” (ou seja, como fator de proteção) aponta a limitação dessa variável na interpretação dos resultados. Acredita-se que esse achado tenha sido decorrente do contato telefônico prévio para agendamento das entrevistas residenciais, realizado com grande parte dos casos (o mesmo não aconteceu para controles). O contato prévio para agendamento das entrevistas pode ter induzido nesses participantes comportamento no sentido de melhorar a aparência do quintal em relação à limpeza e organização, com remoção de possíveis criadouros antes da chegada da equipe de campo.

Deve-se considerar ainda a possibilidade do trauma vivido pela família de crianças/adolescentes que estiveram sob risco iminente de morte por dengue (casos graves) ter induzido um comportamento de cuidado em relação ao domicílio, de forma a se evitar novos riscos de adoecimento. Isso pode explicar o efeito protetor para dengue grave em domicílios cujas condições do quintal ou área externa eram desfavoráveis. Além disso, é possível que essa limitação tenha contribuído para a ausência de poder explicativo do Índice de Condições do Domicílio (ICD) nas análises univariada e multivariada, uma vez que um dos componentes do indicador era a variável “condições do quintal/área externa”.

Quanto ao relato de infecção anterior, nossos achados não apontaram associação entre episódios prévios de dengue e gravidade da doença, ainda que a infecção sequencial por diferentes sorotipos seja apontada na literatura como um dos principais fatores de risco para as formas clínicas graves (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn 2007; Jain & Chaturvedi 2010). Atribuímos esse resultado ao fato da variável utilizada como *proxy* de infecções anteriores (relato de dengue anterior) ter sido autorreferida pelos participantes durante as entrevistas, o que significa que apenas infecções sintomáticas foram contabilizadas. Outra limitação diz respeito à variável *status* da vacinação anti-amarela, uma vez que a baixa frequência de imunização na população de estudo (6,8% dos casos graves e 7,6% dos controles) não nos permitiu avaliar a potencial existência de associação com o desfecho dengue grave.

Dentre as dificuldades enfrentadas pelas equipes de campo na coleta de dados destaca-se a existência de endereços errados/incompletos e o fato de alguns participantes residirem em comunidades com histórico de violência, o que limitou o acesso das equipes de campo. Contudo, sempre que possível, as equipes estabeleciam contato com a Associação de Moradores (AM) ou com a Estratégia de Saúde da Família (PSF), de modo a facilitar a localização do endereço da criança, bem como viabilizar a entrada na comunidade. Houve também dificuldades em algumas situações para encontrar crianças na faixa etária compatível com a do caso, seja pela existência de poucas crianças na vizinhança ou pelo fato de muitas se encontrarem em horário escolar ou ainda pelo fato de seus responsáveis não estarem em casa no momento do recrutamento.

CONCLUSÃO

Reservatórios de maior capacidade volumétrica, abertos ou vedados de forma inadequada, utilizados pela população para fins recreativos ou de abastecimento (cacimbas, caixas-d'água, tanques de cimento e piscinas), mostraram-se estatisticamente associados à ocorrência de casos graves de dengue nesses domicílios. Em virtude do maior potencial de produção para as formas adultas do *Ae. aegypti*, especula-se que a presença desses reservatórios tenha representado aumento na densidade de mosquitos adultos e conseqüentemente da exposição à picadas.

A ocorrência de casos graves associada a contextos domiciliares e peridomiciliares sugestivos de alta transmissão (haja vista o acometimento de outros moradores da casa no mesmo período epidêmico) reforçam a importância da vigilância entomológica constante e intervenção nesse tipo de reservatório, fruto da precariedade estrutural dos domicílios e intermitência do abastecimento de água. Neste sentido, destaca-se que grande parte dos domicílios vistoriados estava localizada em áreas vulneráveis, dentro de favelas e, cujas famílias são de poucos recursos financeiros e, portanto, sem condições de promover mudanças estruturais em suas residências. Sob este aspecto, a responsabilidade e governabilidade dessa situação por parte dessas famílias são limitadas, cabendo a resolutividade da mesma ao poder público, através da regularização do abastecimento de água e promoção de políticas que promovam a melhoria estrutural das habitações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Periago MR, Guzmán MG. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2007; 21: 187-191.
2. Guzmán MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, Hunsperger E, Kroeger A, Margolis HS, Martínez E, Nathan MB, Pelegrino JL, Simmons C, Yoksan S, Peeling RW. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology* 2010, S7-S16.
3. Rocha LA, Tauil PL. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2009, 42 (1): 18-22.
4. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue fever: a call for local, National, and international action. *The Lancet* 2008; 372, pg. 205.
5. Oliveira M F, Araújo JG, Ferreira Jr. OC, Ferreira DF, Lima DB, Santos FB, Schatzmayr HG, Tanuri A, Nogueira RMR. Two lineages of dengue virus type 2, Brazil. *Emerging Infectious Disease* 2010; 16 (3): 576-8.

6. Secretaria de Saúde e Defesa Civil RJ (2008). Ações em Saúde. Dengue. Relatório de Casos de Dengue (16-04-2008). [http://www.saude.rj.gov.br/Docs/Acoes/Dengue/Relat%F3rio%20de%20Casos%20de%20Dengue%20\(16-04-2008%20-%2019h10m\).pdf](http://www.saude.rj.gov.br/Docs/Acoes/Dengue/Relat%F3rio%20de%20Casos%20de%20Dengue%20(16-04-2008%20-%2019h10m).pdf).
7. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russel K, Sun W, Kanesa-Thansan N, Hayes CG, Watts DM. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 180-83.
8. Marzochi KBF. Dengue in Brazil: situation, transmission and control – a proposal for ecological control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1994; 89 (2): 235-45.
9. Tun-Lin W, Kay BH, Barnes A. The premise condition index: a tool for streamlining surveys of *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 56 (6): 591-94.
10. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions* 1981; 2nd ed. (New York: John Wiley).
11. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Harris E. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (6): 1059-62.
12. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). New Edition. WHO, Geneva- Switzerland, 2009. http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue_9789241547871/en/index.html (acessado em 18-06-2012).

13. Wakimoto MD. Fatores associados ao dengue grave em crianças - estudo caso-controle em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro [dissertation]. [Rio de Janeiro]: Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP/FIOCRUZ; 2011.
14. R Development Core Team 2012. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
15. Tun-Lin W, Kay BH, Barnes A. Understanding productivity, a key to *Aedes aegypti* surveillance. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53 (6): 595-601.
16. Lagrotta MTF. Geoprocessamento de indicadores entomológicos na identificação de áreas imóveis e recipientes chaves no controle do *Aedes aegypti* [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
17. Freitas RM, Marques WA, Peres RC, Cunha SP, Oliveira RL. Variation in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) container productivity in a slum and a suburban district of Rio de Janeiro during dry and wet season. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (4): 489- 96.
18. Nobre A, et al. Instrução para pessoal de combate ao vetor – Manual de Normas Técnicas. 2ª ed. – Brasília: Ministério da Saúde – Secretaria Executiva do Plano Diretor de Erradicação do *Ae. aegypti* no Brasil – PE Aa . 1998, 76p. il.
19. Penna MLF. Um desafio para a saúde pública brasileira: o controle do dengue. *Cad. Saúde Pública* 2003; 19 (1): 305-309.
20. Pontes RSJ, Freeman J, Oliveira-Lima JW, Hodgson JC, Spielman A. Vector densities that potentiate dengue outbreaks in a Brazilian city. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000; 62 (3): 378-83.
21. Machain-Williams C, Mammen MP, Zeidner NS, Beaty BJ, Prenni JE, Nisalak A, Blair CD. Association of human immune response to *Aedes aegypti* salivary proteins with dengue disease severity. *Parasite Immunology* 2012, 34: 15-22.

22. Schneider BS, McGree CE, Jordan JM, Stevenson HL, Soong L, Higgs S. Prior exposure to uninfected mosquitos enhances mortality in naturally transmitted West Nile virus infection. PLoS One 2007; 2: e1171.
23. Brummer-Korvenkontion H, Palosuo T, François G, Reunala T. Characterization of *Aedes communis*, *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi* mosquito saliva antigens by immunoblotting. Int Arch Allergy Immunol 1997; 112: 169-74.
24. Calvo E, Tokumasu F, Marionotti O, Villerval JL, Ribeiro JMC, Francischetti IMB. Aegyptin a novel mosquito salivary gland protein, specifically binds to collagen and prevents its interaction with platelet glycoprotein VI, integrin alpha-2-beta-1, and von Willebrand factor. J Bio Chem 2007; 282: 26928-38.
25. Platt KB, Linthicum KJ, Myint KSA, Innis BL, Lerdthusnee K, Vaughn DW. Impact of dengue virus infection on feeding behavior of *Aedes aegypti*. Am J Trop Med Hyg 1997; 57: 119- 25.
26. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, *et al.* Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. J Infect Dis 2000; 181: 2-9.
27. Richardson KM, Hoffmann AA, Johnson P, Ritchie SR, Kearney MR. A replicated comparison of breeding-container suitability for dengue vector *Aedes aegypti* in tropical and temperate Australia. Austral Ecology 2012.
28. Consoli RAGB, Lourenço-de-Oliveira R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1994.
29. Tantracheewathor T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. J Med Assoc Thai 2007; 90 (2): 272- 77.
30. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. FEMS Immunology & Medical Microbiology 2010; 59: 119–130.

From primary care to hospitalization: clinical warning signs for severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

We analyzed factors associated with severe cases of dengue in children/adolescents hospitalized during the epidemic of 2007/2008 in Rio de Janeiro. This is a retrospective case-control study with 88 cases of severe dengue admitted at four tertiary care children's hospitals. Controls were 22 children with non-severe dengue living in the neighborhood of cases. Differences in the prevalence of clinical signs -abdominal pain, breathing difficulty, drowsiness or irritability - began to emerge from the third day of the onset of symptoms, still in the presence of fever. Cases and controls received the first medical care in the same clinical stage of disease. However, hospital admission of severe cases occurred later, on average between the third and fourth day of the disease. Early discharge of patients presenting fever and who could have become severe cases may have been a consequence of the type of medical assistance provided by primary care units; this suggests deficiencies both in the use of the risk classification protocol and in patient triage.

Key words: Case-Control Study; Severe Dengue; Epidemiology.

BACKGROUND

The recent change in the epidemiological profile of dengue in some Brazilian cities has reinforced the importance of this endemic disease as a Public Health issue. Such changes are characterized by the emergence of severe forms in younger age groups and the ensuing increase in hospital admission and case-fatality rates^{1,2}.

In Rio de Janeiro city, the occurrence of severe dengue in individuals of younger age groups became evident in 2007/2008, when the city experienced an alarming

epidemic of severe dengue, during which individuals less than 15 years old were proportionally more affected^{3,4,5,6}. During that period the number of notified cases was about 322,000, with 240 deaths, of which 100 occurred due to hemorrhagic fever and 140 were attributed to dengue with complications⁷.

Previously the city had already been affected by three major epidemics. The first one was caused by serotype DENV1 in 1986⁸. Thereafter in 1991 another dengue epidemic took place in the city, during which the DENV2 serotype was isolated, and the first cases of hemorrhagic dengue fever were confirmed^{9,10,5,11}. In 2001-2002 Rio de Janeiro city was hit again by an epidemic attributed to the introduction of serotype DENV3, whose number of notified cases exceeded 288,000. Although there have been 1,831 reported cases of hemorrhagic fever and 91 deaths during that epidemic, it was only during the 2007-2008 epidemic that severe cases in younger individuals had become evident^{5,12,13,3,4}.

Currently there is no precise means for early prediction of disease severity¹⁴. In children, the recognition of progression to severe forms during the initial febrile phase - which lasts between 2 and 7 days - may be difficult and symptoms are often indistinguishable from other acute febrile diseases. Usually, severity becomes apparent in the critical phase, when sudden drop in temperature associated with clinical and laboratory manifestations of endothelial dysfunction (increased capillary permeability and plasma leakage) indicate a clinical alert^{15,16}.

Among several factors that contributed to the severity of the 2007-2008 epidemic in Rio de Janeiro, the role of clinical and laboratory diagnostics and treatment became a matter of debate. In that context, the early recognition of clinical features predicting severity during the patient's triage process is essential for planning an effective treatment protocol and thus for the recovery of potentially severe and fatal cases.

The aim of this study was to assess factors associated with the occurrence of severe dengue cases, and evaluate early signs and symptoms related to the clinical evolution, before hospitalization. Severe cases here defined as children and adolescents who were hospitalized at four tertiary children's hospitals during the 2007-2008 epidemic

in Rio de Janeiro, were compared with household controls that had non-severe dengue fever.

MATERIAL AND METHODS

In this case-control study 88 severe cases were selected among all patients up to 18 years old, hospitalized between 11/01/2007 and 04/30/2008 at four tertiary children's hospitals in the city of Rio de Janeiro. We selected 367 possible controls in the residential area, within the same block of severe cases and matched by age (+ or - 3 years difference). Among them only 22 related non-severe dengue, defined as presenting a medical diagnosis without, in the same epidemic period, with positive serology for dengue fever. Those were the controls for the present study.

Selection and Eligibility Criteria

- **Cases**

The identification of severe cases was based on a review of medical records in the participating hospitals. The severe cases were defined as shock syndrome (clinical syndrome that results from inadequate tissue perfusion)¹⁷, i.e., presence of either hypotension for age (systolic pressure <80 mm of Hg for those < 5 years old and < 90 mm of Hg for those \geq 5 years old) or narrow pulse pressure (difference between the systolic and diastolic pressures \leq 20 mm Hg), associated with at least one of the signs: cold clammy skin, slow capillary filling or filiform pulse. The inclusion criteria were patients with clinical-epidemiological diagnosis of dengue in the age group of 2-18 years old and who were classified as severe dengue. The patients should have been hospitalized in the intensive care units (ICU) between 11/01/2007 and 04/30/2008 at the following tertiary care children's hospitals: *Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira- IPPMG/UFRJ*, *Instituto Fernandes Figueira- IFF/FIOCRUZ*, *Hospital Infantil Pronto Baby* and *Hospital Municipal Menino Jesus*. Due to logistics and costs reasons, serologic confirmation and virus isolation is not routinely performed during an epidemic situation¹⁸, thus we were not able to consider these tests as inclusion criteria, although 49 of 88 severe cases have presented positive IgM-class immunoglobulins. On the other

hand, all severe cases presented IgG positive as a way of validation of the clinical-epidemiological diagnosis of dengue.

Most of severe cases are from Rio de Janeiro city (69.3%) while 30.6% are from other seven cities of the state (Duque de Caxias, Mesquita, Magé, Niterói, Nilópolis, Nova Iguaçu e São João do Meriti), since the participating hospitals are referral centers for children.

- **Controls**

For each case we sampled at least four possible controls from different households. The search for households where possible controls could be identified obeyed the following order: (i) First household to the right of the visited home; (ii) First household to the left of the visited home; (iii) First household in front of the visited home; (iv) Second household to the right of the visited home; (v) Second household to the left of the visited home; and so on until the total number of possible controls had been reached. As for apartments, the identification was made the same way on the same floor, and the procedure was repeated one floor below and one floor above until the necessary number had been reached.

We selected 367 children as possible controls in an age range of up to three years older or younger than the respective reference severe case who were living in the same residential area (within the same block) of cases. The control group was then defined as those twenty-two children who had non-severe dengue (without being hospitalized), diagnosed at health care units during the same epidemic period and presenting positive serology for dengue fever.

Non-Inclusion Criteria

Children with hematological or neoplastic conditions, with autoimmune diseases and immunodeficiencies, including transplants and HIV positive¹⁷ were not eligible for the study. Besides, children hospitalized due to dengue fever were also not eligible as control subjects.

Study Procedures and Laboratory Diagnosis

We conducted interviews in households with legal guardians of both cases and possible controls. On the same occasion we collected blood samples to carry out serological tests. Specific IgGs for the dengue viruses were measured in serum from the whole sampled population using a commercial dengue indirect IgG enzyme immunosorbent assay (ELISA) kit (Panbio), whose result can be classified as positive, negative and inconclusive.

In addition to socio-demographic data, the questionnaire contained questions regarding history of previous dengue infection. We also collected data regarding the search for medical assistance and daily evolution of clinical symptoms, listed as indicators of negative prognosis for both cases and controls: hemorrhagic manifestations (any type of bleeding), abdominal pain, breathing difficulties and irritability and/or drowsiness. Although fever is not normally considered as a warning sign, it was also included in the analysis because the end of the high fever period may be a marker of early critical phase of the disease.

Data Analysis

Questionnaire data entry was performed using the Epidata software and statistical analysis was performed using the *epicalc* package in the R 2.11.1 software (R Development Core Team, 2012). The prevalence of clinical signs among severe (cases) and non-severe dengue cases (controls) over the course of the disease was compared using the Pearson χ^2 test in addition to the odds ratio (OR) calculation (95% confidence interval). Additionally, we carried out a descriptive analysis of cases and controls according to the variable of received medical assistance and day of hospitalization for severe cases over the course of the disease.

RESULTS

We collected 455 samples of serum during household interviews, of which 88 were children classified as severe cases who had been hospitalized and 367 were possible neighboring controls. Pearson's χ^2 test revealed that there were no statistically significant

differences with respect to sex and age among cases and possible controls groups (p-value= 0.295 and p-value= 0.376). Furthermore, the median age for both cases and controls was 10 years old.

Laboratory Results

Among those possible controls that reported never to have had dengue fever before (340), 193 tested positive and 128 tested negative for IgG-class immunoglobulins, while tests were not conclusive for 19 of them. Thus serological testing showed that 87.7% (193/193+27) of dengue infections among possible controls were asymptomatic or oligosymptomatic, while 12.2% (27/193+27) were symptomatic (table 1).

Table 1. Distribution of possible controls according to age group and IgG serological test for dengue virus.

Age Range	Reported they had never had dengue			Reported they had already had dengue			Total
	Serology (IgG)			Serology (IgG)			
	P*	N**	Incl***	P*	N**	Incl***	
≤ 5 y.o.a.	6	34	0	0	0	0	40
6-10 y.o.a.	84	64	12	7	0	0	167
11-18 y.o.a.	103	30	7	20	0	0	160
Total	193	128	19	27	0	0	367

P* Positive serology; NR** Negative serology; Incl*** Inconclusive serology

The prevalence of asymptomatic/oligosymptomatic infections among possible controls decreased as age increased. One hundred per cent (6/6) of previous dengue infections in individuals younger than five years old were asymptomatic or oligosymptomatic. In the age group between six and ten years of age, this proportion reached 92.3% (84/84+7), while among children and adolescents in the age group between eleven and eighteen the prevalence of asymptomatic/oligosymptomatic infections reached 83.7% (103/103+20) (table 1).

Clinical Evolution

Comparative analysis of daily symptomatic manifestations among severe cases and controls with non-severe dengue (no hospital admission) performed by Pearson χ^2 test showed that on the first two days of the disease there were no statistically significant

differences with respect to the prevalence of the analyzed clinical signs (fever, abdominal pain, bleeding episodes, drowsiness/ irritability and breathing difficulty). Differences between the comparisons groups occurred on the third, fourth and fifth days of the disease (table 2).

On the third day of the disease, severe cases were 5.92 times more likely to have fever ($p=0.002$). The same positive association was observed for abdominal pain and breathing difficulty, where severe cases were 5.07 ($p=0.002$) and 9.69 ($p=0.01$) times more likely to display those symptoms than non-severe cases (controls), respectively.

On the fourth day of the disease the likelihood of displaying symptoms such as fever and abdominal pain remained greater (OR=13.29, $p< 0.001$ and OR=6.92, $p=0.004$, respectively) among severe cases when compared with the control group. The same was observed for the irritability and/or drowsiness symptoms, which were 9.93 times more likely to appear in severe cases than in the control group ($p=0.001$). On the other hand, on the fifth day of the onset of symptoms only the frequency of irritability and/or drowsiness was statistically higher among severe cases, being 10.6 times more likely ($p=0.003$) for this group. We did not observe significant differences in self-reported previous dengue infection between the comparisons groups (table 2).

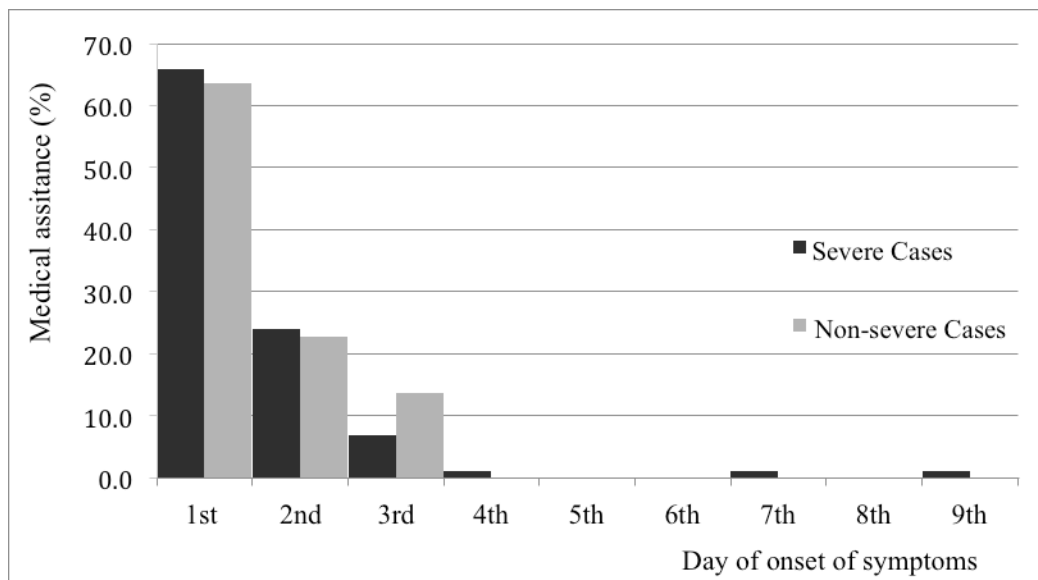
Table 2. Frequency of clinical symptoms in dengue fever cases (severe and non-severe) and non-adjusted odds ratio (OR) according to the daily evolution of the disease, Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2008.

Associated clinical symptoms	Severe dengue		Non-severe dengue		OR	95% IC	p- value
	N	%	N	%			
3rd DAY OF SYMPTOMS							
Fever	78	91.7	11	64.7	5.92	(1.38-25.26)	0.002
Abdominal pain	62	73.8	6	35.3	5.07	(1.51-18.84)	0.002
Shortness of breath	32	38.1	1	5.9	9.69	(1.38-424.74)	0.010
4th DAY OF SYMPTOMS							
Fever	64	95.5	6	60.0	13.29	(1.81-114.04)	0.000
Abdominal pain	49	75.3	3	30.0	6.92	(1.38-46.38)	0.004
Irritability/drowsiness	63	94.0	6	60.0	9.93	(1.47-69.96)	0.001
5th DAY OF SYMPTOMS							
Irritability/drowsiness	46	93.9	3	50.0	10.6	(1.08-110.84)	0.003
Variables	Severe dengue		Non-severe dengue		OR	95% IC	p- value
	N	%	N	%			
Previous infection report	3	3.4	2	9.1	0.36	(0.04-4.54)	0.252

CI: 95% confidence interval.

Regarding the first medical assistance the patients received, there was no statistically significant difference between severe cases and non-severe controls. According to figure 1, until the third day of the disease 100% of controls had received some medical assistance. Of the 22 controls with non-severe dengue, 14 (63.6%) received medical assistance while were still on the first day of the disease, while five (22.7%) and three of them (13.6%) received the first medical assistance only on the second and third day of symptoms, respectively (figure 1).

Figure 1. Clinical evolution of severe and non-severe dengue cases by day of onset of symptoms. Rio de Janeiro, Brazil, 2007-2008.



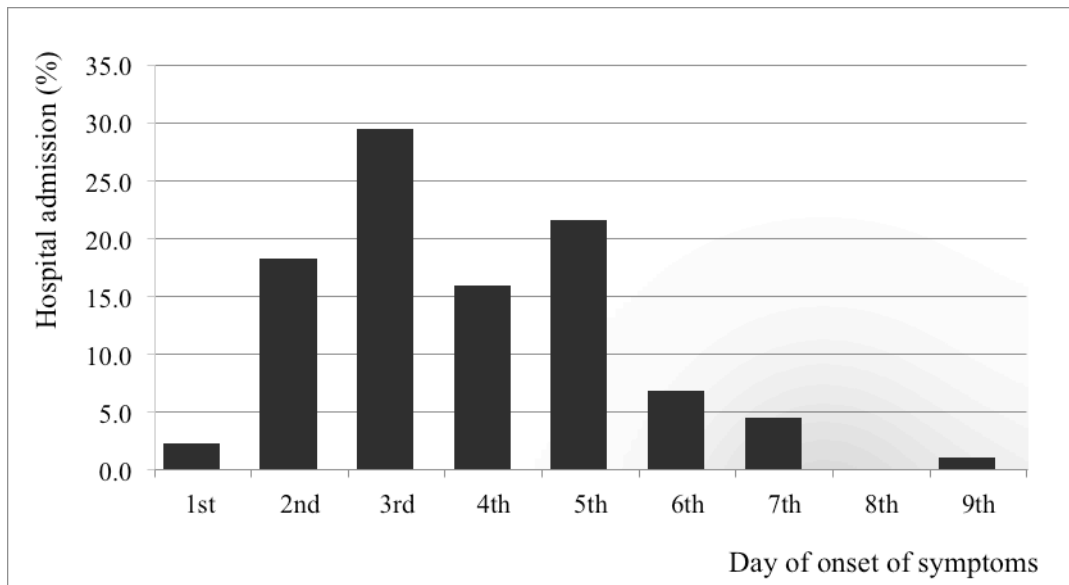
Regarding the type of care provided, 19 (86.3%) of 22 controls received the first medical assistance at primary health care units of the Unified Health System of Brazil (SUS), while three (13.6%) were initially treated in private health care clinics.

Among severe cases, 85 (96.6%) received the first medical assistance until the third day of onset of symptoms, while the highest proportion occurred while still on its first day - 58 out of 88 cases (65.9%). On the second day of symptoms, 21 (23.9%) severe cases received the first medical assistance, while on the third day of the disease the number dropped to six (6.8%) children. It is worth highlighting that three cases received medical assistance later: on the fourth, seventh and ninth day: one of them on the fourth day, another on the seventh day and one on the ninth day after the onset of the disease

(figure 1). As for the type of care provided, of all 88 severe cases 67 (76.1%) received first medical assistance at primary healthcare units of the Unified Health System of Brazil (SUS), while 21 (23.8%) were initially treated in private health care clinics.

With respect to hospital admissions, we verified that 50% of severe cases (44) were hospitalized until the third day of the disease. On the first day of onset only two cases (2.3%) were hospitalized, while on the second, third and fourth days of the disease 16 (18.2%), 26 (29.5%) and 14 (15.9%) severe cases were hospitalized, respectively. The fifth day of symptoms was the second with the highest percentage of hospital admissions: 19 cases (21.6%). In addition, six (6.8%) and four (4.5%) of the 88 severe cases were hospitalized in the sixth and seventh days of the disease, respectively. We would also highlight the late hospitalization of one case, on the ninth day of onset of symptoms (figure 2).

Figure 2. Hospital admissions of severe cases during the clinical course of the disease. Rio de Janeiro- RJ.



DISCUSSION

When comparing severe cases and non-severe dengue cases (controls), there was no significant difference on the first medical assistance received. This fact suggests that both groups on average received their first medical assistance at the same moment of the clinical course of the disease. This finding reduces the likelihood of negative prognosis

caused by delay in providing initial care. It is important to highlight that controls came from the same neighborhood of the cases, pointing to a similar context, in terms of socioeconomic status and access to healthcare services as well as exposure to the virus²⁰.
21

On the other hand, descriptive analysis regarding hospital admission of severe cases suggests that such hospitalizations occurred after the first medical assistance at primary health care units, between the third and fourth days of the disease, still in the febrile phase. Even considering that the initial diagnostic during the first medical assistance was dengue, the parents may have not been sufficiently alerted about the importance of observing warning signs. This may have contributed to improper observation of such signs and to delay in seeking care at emergency units.

Similarly, the possible non-recognition of these warning signs by health professionals could have contributed to early discharge of potentially severe patients, in situations where it would be necessary to keep them under close clinical monitoring.

Furthermore, the early and unexpected presence of severity symptoms (abdominal pain, breathing difficulty and irritability/ drowsiness) in the febrile phase of the disease may have caused difficulties in patient triage and risk classification. The concurrence of those symptoms with fever reveals itself as atypical data, since in general the clinical symptoms of severity in adults usually occur in the absence of fever or during defervescence. Therefore, this finding supports the difference with respect to young age groups, where symptomatic manifestations that precede severity often occur still during the febrile phase^{16, 22}. This scenario reflects the need for further studies about clinical signs in children, especially those under the age of five years.

Although the new classification of dengue proposed by the World Health Organization¹⁸ lists several clinical and laboratory-warning signs, in daily practice the traditional WHO classification²³ is more often used. It emphasizes hemorrhage because of the term hemorrhagic dengue fever and/or thrombocytopenia over signs of capillary extravasation, which are responsible for severe form of disease²⁴. This eventually could contribute to the early discharge of patients without hemorrhage and/or thrombocytopenia and who are seeking medical care for the first time. Thus these patients would return later

presenting an advanced clinical condition. In that perspective, it is worth highlighting that among the clinical symptoms we analyzed, only “hemorrhagic manifestations” were not significantly more prevalent among severe cases throughout the daily evolution of the disease. On the other hand, the variable is non-specific regarding hemorrhagic manifestations that are most often associated with severe conditions, which may have contributed to the lack of a significant association. Furthermore, the fact that there is greater prevalence of irritability and/or drowsiness, shortness of breath and abdominal pain among severe cases on the third day (when the majority of severe cases had not been hospitalized) adds to the importance of those signs as predictors of negative prognosis. Their recognition as warning signs may be useful for prioritizing medical care²⁵ during case triage and risk classification, especially in health care units that have limited resources.

The capillary leak syndrome caused by increased permeability of vascular endothelium may manifest initially by the appearance of warning signs such as abdominal pain and respiratory distress. These are the main initial symptoms reported by severe cases which, if not appropriately treated by intravenous hydration and continuous monitoring during the critical phase of the disease may lead to tissue hypoperfusion and shock (criteria used to define severe cases).

Although consecutive infections by different serotypes are often pointed out as one of the main risk factors for severe dengue^{25, 4}, in this study we did not observe a significant association between history of previous dengue infections and severity. However, we should consider that previous dengue infection was self-reported by participants during interviews, which means that only symptomatic infections were counted. Indeed, the results of IgG serologic analysis among possible controls that did not report previous dengue episodes showed a high prevalence of positive serology (87.7%) - asymptomatic/oligosymptomatic infections-, suggesting the existence of a silent source of transmission.

Our results should be interpreted with caution, considering the inherent limitation of retrospective studies with regard to memory bias. The possibility of more reliable reports of daily clinical evolution of the disease reported by severe cases’ mothers may

eventually overestimate the association measure.

We must also consider as a limitation, the small number of controls that remained on the study after application of the inclusion criteria, which contributed to increases the confidence intervals and thus reduce the accuracy of ORs. Such event does not invalidate our results, actually they reinforce the scientific literature and incorporate a innovator discussion concerning about the role of Primary Health Care service on the clinical outcome of patients with dengue.

Despite power issues, the significant ORs reinforce the importance of those clinical symptoms as predictors of severity. Although abdominal pain is a frequent and non-specific complaint among children³, our study was able to demonstrate its prognostic value and reinforces it as a warning sign, since it is mentioned by of World Health Organization¹⁸. Therefore, it must be carefully investigated in children with a confirmed diagnosis of dengue fever.

CONCLUSIONS

Recurrent dengue epidemics in Rio de Janeiro and Brazil lead to a disruption of routine health services and hence require further efforts towards providing technical training to health professionals who work on the frontline of dengue patients care. They must be trained to strictly follow the risk classification protocol and to perform clinical evaluation over short time intervals. Additionally, as we showed in our results, the Primary Health Care Units play an important role in performing triage patients and must be prioritized, especially during epidemic periods^{21, 26}. Considering that recovery is possible for the majority of dengue patients, the current challenge seems to be identifying the minority that can potentially progress to severe forms and who is under imminent risk of death in case of absence of appropriate and timely clinical management. Furthermore, both the organization of the health care network in advance and the awareness of health professionals about the possibility of the occurrence of epidemics are essential, so that there might already be a suspected diagnosis in the first medical appointment. This is crucial for a favorable clinical prognosis among dengue patients.

Ethical Approval

The project was approved by the Research Ethics Committees of the Municipal Health Secretariat - SMSDC/RJ (ruling number 0029.0.314.011-09), the Martagão Gesteira Institute for Childcare and Pediatrics -IPPMG/UFRJ (ruling number 03/09) and the Evandro Chagas Institute of Clinical Research - IPEC/FIOCRUZ (ruling number 061/2008).

Acknowledgments

The results presented here are part of the project called “Factors associated with the occurrence of severe dengue: from assistance and environment to immunology and genetics”, funded by the Research Support Foundation of Rio de Janeiro- FAPERJ (http://www.faperj.br/interna.phtml?obj_id=4702).

REFERENCES

1. Rocha AR, Taail PL. Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009; 42 (1): 18-22.
2. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue fever: a call for local, national and international action. *The Lancet* 2008; 372 (9634): 205.
3. Giraldo D, Sant’Anna C, Périssé AS, March MFP, Souza AP, Mendes A, Bonfim M, Hofer CB. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105 (10): 601-3.
4. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010; 59: 119-30.
5. Honório NA, Nogueira RMR, Codeço CT, Carvalho MS, Cruz OG, Magalhães MAFM, Araújo JMG, Araújo ESM, Gomes Q, Pinheiro LS, Pinel CS, Lourenço-de-Oliveira R. Spatial Evaluation and Modeling of Dengue Seroprevalence and

Vector Density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Neglected Tropical Disease* 2009; 3 (11): e545.

6. Medronho RA. Dengue: increased severity and shift to childhood. *Cad. Saúde Colet.* 2009; 17 (2): 301- 4.
7. Secretaria de Defesa Civil do Rio de Janeiro (SDEC-RJ). Ações em Saúde. Dengue (2008) Relatório de casos de dengue <http://www.saude.rj.gov/Docs/Acoes/dengue/Relatorio.htm> (accessed on 04-16-2008).
8. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Farias MFDB, Filho JCF. Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1988; 83 (2): 219-25.
9. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Schatzmayr HG. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1990; 85 (2): 253.
10. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW, Zagne SMO, Schatzmayr HG. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 163-70.
11. Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio ACR, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11 (1): 48-53.
12. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (7): 925-26.
13. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Filippis AMB, Santos FB, Cunha RV, Coelho JO, Souza LJ, Guimarães FR, Araújo ES, Simone TS, Baran M, Teixeira GJ, Migostovich MP. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases*

2005; 11 (9): 1376-81.

14. Pawitan JN. Dengue Virus Infection: Predictors for Severe Dengue. *Acta Med Indones- Indones J Intern Med* 2011; 43 (2): 129- 35.
15. Verdeal JCR, Filho RC, Vanzillota C, Macedo GL, Bozza FA, Toscano L, Prata A, Tanner AC, Machado FR. Guidelines for the management of patients with severe forms of dengue. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23 (2): 125- 33.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão (2007). *In Dengue: diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança*. 3º ed. Editora MS, Brasília- DF, pg. 1-28.
17. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Harris E. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (6): 1059-62.
18. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). New Edition. WHO, Geneva- Switzerland, 2009. http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue_9789241547871/en/index.html (accessed on 06-18-2012).
19. Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Geographic and social inequalities in the access to health services in Brazil: 1998 and 2003. *Cienc Saúde Coletiva* 2006; 11(4): 975-86.
20. Tauil PL. Critical aspects of dengue control in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2002; 18 (3): 867-71.
21. Firmida MC. Derrame pleural na criança com dengue. *Acta Scientiae Medica* 2008; 1: 35-43.

22. World Health Organization. Dengue Hemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd Edition. WHO, Geneva-Switzerland, 1997. <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/> (accessed on 07-13-2012).
23. Vita WP, Nicolai CCA, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd 2009; 7 (1): 11- 14.
24. Tantracheewathor T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. J Med Assoc Thai 2007; 90 (2): 272- 77.
25. Halstead SB, Lum LCS. Assessing the prognosis of dengue-infected patients. F1000 Medicine Reports 2009; 1 (73): 1- 4.

ARTIGO III

Fatores associados à ocorrência de dengue grave no município do Rio de Janeiro, um estudo ecológico

Resumo

O município do Rio de Janeiro sofreu sua quarta grande epidemia de dengue em 2008, caracterizada pelo grande número de casos graves nas faixas etárias mais jovens. Objetivo: Estudar a relação entre incidência de dengue grave durante a epidemia de 2008 na cidade do Rio de Janeiro e indicadores socioeconômicos, de circulação prévia do sorotipo DENV3 e de disponibilidade de serviços de saúde. A ocorrência de casos graves de dengue foi analisada em 156 bairros do município do Rio de Janeiro. Os dados foram incorporados em um modelo de regressão linear generalizado com distribuição binomial negativa. Bairros que tiveram maior número de casos de dengue na epidemia de 2001 e maior percentual de população que se autodeclara da raça/cor preta apresentaram maiores taxas de incidência de dengue grave na epidemia de 2008 (IRR= 1,20, IC95%= 1,10- 1,54 e IRR= 1,35, IC95%= 1,17-1,56 respectivamente). Por outro lado, bairros com menores incidências de dengue grave em 2008 foram os que apresentaram mais unidades da Estratégia de Saúde da Família (IRR= 0,86, IC 95%= 0,75-0,98). A sequência de epidemias causadas pelos sorotipos DENV3 e DENV2 pode ter contribuído para o excesso de casos graves na epidemia de 2008 no Rio de Janeiro. Adicionalmente, a maior incidência de casos graves em bairros com maior proporção de população que se autodeclara da raça/cor preta sugere a persistência de iniquidades em saúde decorrentes da maior vulnerabilidade socioeconômica desse grupo. Em contrapartida, o efeito protetor das unidades de Saúde da Família pode ser explicado pelo acesso facilitado aos demais níveis da atenção à saúde assim como pela potencial redução da vulnerabilidade à transmissão do dengue em virtude de práticas coletivas voltadas para promoção da saúde nesses bairros.

Palavras-chave: Dengue Grave; Iniquidades em Saúde; Raça; Estratégia de Saúde da Família.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a dengue vem se destacando como uma das arboviroses de maior importância em Saúde Pública no Brasil e no mundo, tanto pelo expressivo contingente populacional vivendo em áreas endêmicas sob risco de infecção, quanto pelo aumento das formas clínicas graves e fatais. Segundo dados da OMS, a estimativa é que anualmente ocorram aproximadamente 50 milhões de casos no mundo, 550 mil hospitalizações e 20 mil óbitos (WHO 2009).

No Brasil, país que responde por mais de 70% dos casos notificados no continente americano (WHO 2009), a cidade do Rio de Janeiro vem protagonizando sucessivas epidemias de dengue com visível tendência de mudança no perfil clínico- epidemiológico da doença, evidenciada pelo aumento das formas graves e deslocamento para faixas etárias mais jovens (Teixeira *et al.* 2008; Teixeira *et al.* 2009; Medronho 2009).

A história da circulação do vírus dengue na cidade do Rio de Janeiro se inicia em 1986 com uma epidemia de febre clássica causada pelo sorotipo DENV1 (Nogueira *et al.* 1988). Após um intervalo de quatro anos uma nova epidemia ocasionada pelo sorotipo DENV2 acometeu a cidade em 1990/1991, quando os primeiros casos de febre hemorrágica foram notificados (Nogueira *et al.* 1993). Em 2001/2002 uma epidemia de grande magnitude associada ao sorotipo DENV3 atingiu a cidade, contabilizando mais de 288.000 casos notificados, com 1.831 casos de febre hemorrágica e 91 óbitos (Nogueira *et al.* 2001; Nogueira *et al.* 2005). Posteriormente em 2007/2008, a cidade do Rio de Janeiro vivenciou uma das mais alarmantes epidemias de dengue do país causada por uma variante do sorotipo DENV2 que, diferentemente dos processos epidêmicos anteriores, se caracterizou pelo grande número de casos graves em crianças (Medronho 2009; Jain & Chaturvedi 2010; Oliveira *et al.* 2010; Giraldo *et al.* 2011).

Embora não haja um consenso em relação aos determinantes do mau prognóstico clínico da doença, supõem-se que uma combinação de fatores possam justificar o excesso de casos graves ocorridos na epidemia de 2008 no Rio de Janeiro, desde determinantes proximais como perfil genético (Blanton *et al.* 2008) e *status* imunológico dos casos (sequência de infecção por diferentes sorotipos) (Teixeira *et al.* 2009), linhagem genética do sorotipo DENV2 dominante na epidemia (Oliveira *et al.* 2010), além das

características referentes à oferta e qualidade dos serviços de saúde (Roriz-Cruz *et al.* 2010; Figueiró *et al.* 2011) e contexto socioeconômico em que ocorreu a emergência de casos graves (Teixeira *et al.* 2009).

Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar a associação entre a ocorrência de casos graves de dengue ocorridos na epidemia de 2007/2008 e indicadores de natureza socioeconômica, exposição prévia ao sorotipo DENV3 e de oferta de serviços de saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo ecológico, cujas unidades de análise foram 156 dos 160 bairros da cidade do Rio de Janeiro. Localizado na Região Sudeste do Brasil, compondo a Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, a cidade conta com uma população de 6.323.037 habitantes distribuídos em uma área de 1.182Km² (IBGE, 2010).

Os registros referentes ao bairro de Gericinó (desmembrado de Bangu em 2004) foram agregados ao bairro de Bangu. Da mesma forma, os registros referentes ao bairro Vasco da Gama e Parque Colúmbia foram incorporados ao bairro São Cristóvão e Pavuna, de onde foram emancipados. Esse procedimento teve intuito de evitar problemas de comparabilidade, mantendo a correspondência dos bairros. Por ser uma ilha o bairro de Paquetá também foi retirado da análise, pois, não apresenta informações de bairros vizinhos, informação necessária para que seja testada a autocorrelação espacial.

Fonte de Dados

O universo do estudo foi formado pelos casos confirmados das formas clínicas mais graves (febre hemorrágica, síndrome do choque e dengue com complicações) no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), ocorridos no Município do Rio de Janeiro no ano de 2008 e selecionados a partir da variável data de aparecimento dos primeiros sintomas. A seleção dos casos por essa variável teve como objetivo minimizar distorções no universo de casos, ocasionadas por eventuais discrepâncias entre a data de ocorrência e a data de notificação do caso. Foram eliminados 85 casos por não possuírem endereço (99,8% de preenchimento dessa variável). Casos foram selecionados após a

eliminação de registros duplicados e verificação de inconsistências. As ocorrências foram georreferenciadas por bairro de residência utilizando o programa TerraView versão 3.5.0. Os dados de dengue foram obtidos junto à Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SEMSA-RJ).

As bases cartográficas digitais do município, assim como os dados referentes às unidades de saúde foram fornecidos pelo Laboratório de Geoprocessamento do Departamento de Informações em Saúde, do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (ICICT-FIOCRUZ). Os dados utilizados na construção dos demais indicadores foram obtidos do censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). As populações dos bairros referentes aos anos de 2001 e 2008 (intercensitários) foram estimadas com base no modelo geométrico, que supõem uma variação populacional linear constante por unidade de tempo discreto (ano), neste caso, a variação populacional entre os anos censitários de 2000 e 2010.

A distribuição de médias e desvios-padrão das variáveis preditoras foram calculadas para o conjunto dos bairros para que, posteriormente, os valores fossem padronizados utilizando a escala Z ($[X - \text{média}] / \text{desvio-padrão}$). A padronização das variáveis preditoras permite comparar a magnitude da alteração na taxa de incidência associada ao acréscimo de um desvio-padrão de cada variável explicativa do modelo, quando todas as outras variáveis do modelo são mantidas constantes (Myers *et al.* 2006).

Seleção e Construção dos Indicadores

Foram utilizados indicadores referentes à oferta de serviços de saúde (número de unidades da Estratégia de Saúde da Família e de Postos de Saúde por bairro), exposição anterior ao sorotipo DENV3 (número de casos confirmados de dengue por bairro no ano epidêmico de 2001), cor/raça (percentual de residentes que se declaram sendo da cor/raça preta), oferta de serviços de abastecimento de água (proporção de domicílios particulares permanentes com abastecimento de água da chuva armazenada em cisterna) e coleta de lixo (razão entre número de domicílios permanentes em aglomerados subnormais cujo lixo é coletado por caçamba sobre total de domicílios permanentes em aglomerados

subnormais; razão entre o número de domicílios particulares permanentes cujo lixo é jogado em terreno baldio ou logradouro e total de domicílios particulares permanentes), densidade populacional (razão entre população e área do bairro em Km²), indicador de população de baixa renda (proporção de moradores em domicílios particulares permanentes sem banheiro de uso exclusivo dos moradores e nem sanitário) e população vivendo em favelas (proporção da população vivendo em aglomerados subnormais). As variáveis explicativas referentes aos indicadores descritos acima foram inicialmente testadas na análise univariada e, com base na significância estatística (p-valor < 0,05), foram selecionadas para a análise multivariada.

Análise Estatística

A variável resposta foi o número de casos graves confirmados de dengue por bairro da cidade do Rio de Janeiro em 2008, estudado por modelo linear generalizado com distribuição binomial negativa, adequado para dados de contagem (número de casos) quando a variância dos dados excede a média (superdispersão).

A variável resposta y_i , para $i=1,2,3,\dots,156$ bairros do Rio de Janeiro, tem valor esperado μ_i e parâmetro de dispersão θ , por meio do qual se acomoda a extra-variação. A significância de superdispersão dos erros do modelo (a razão entre a *deviance* e os graus de liberdade maior que a unidade) foi testada através da função *poisgof* do pacote *epicalc* no *software* R 2.11.1 (Byers et al. 2003).

O modelo assume a forma $\log(\mu) = \beta x + \varepsilon$, no qual x_i é a variável explicativa padronizada (com o seu coeficiente de regressão associado β_i), ε é o erro. A variação na população foi incluída como patamar (*offset*) do modelo, considerando o logaritmo da população de 2008 de cada bairro. A exponencial dos coeficientes de regressão β_i indicam a razão da taxa de incidência (*incidence rate ratio*, IRR), para cada mudança de 1 desvio-padrão na variável explicativa correspondente.

Previamente à análise multivariada foi realizado o teste de multicolinearidade VIF (*Variance Inflation Factor*) entre as variáveis independentes, com tolerância inferior à VIF <10. As variáveis explicativas foram testadas separadamente no modelo univariado e aquelas que apresentaram significância estatística (p-valor < 0,05) foram incluídas uma a

uma na regressão logística múltipla. Neste artigo apresentaremos apenas o modelo binomial negativo que apresentou melhor ajuste.

O índice de Moran dos resíduos do modelo foi utilizado como medida para avaliar a possível existência de autocorrelação espacial, uma vez que os modelos lineares generalizados não levam em consideração a dependência espacial. Os dados foram analisados no pacote estatístico R versão 2.11.1 (*R Development Core Team* 2012).

RESULTADOS

No ano de 2008 foram notificados 59.395 casos de dengue no município do Rio de Janeiro, dos quais 12.620 foram classificados como dengue clássica (DC), 5.082 como dengue com complicações (DC), 621 como febre hemorrágica do dengue (FHD) e 18 como Síndrome do Choque do Dengue (SCD). Cabe ressaltar ainda, que do total de notificações, 41.054 tiveram o preenchimento da variável classificação final ignorada, o que corresponde a um percentual de preenchimento de aproximadamente 31%. A faixa etária de 6 a 15 anos foi a mais acometida em todas as formas clínicas da doença (tabela 1).

Tabela 1. Distribuição de casos notificados de dengue em 2008, segundo classificação final, Rio de Janeiro-RJ. Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro- SEMSA-RJ.

Faixa Etária	Dengue Clássica	Dengue com Complicações	Febre Hemorrágica do Dengue	Síndrome do Choque do Dengue	Ignorado*	TOTAL
0-5	1.016	361	46	3	3.668	5.094
6-15	3.269	2.296	328	8	11.017	16.918
16-20	1.099	329	35	1	3.810	5.274
21-35	2.956	711	71	2	10.667	14.407
36-50	2.335	685	79	2	7.101	10.202
51-60	1.141	342	35	0	2.888	4.406
>60	804	358	27	2	1.903	3.094
Total	12.620	5.082	621	18	41.054	59.395

* Referente ao quantitativo de casos cuja classificação final foi ignorada/ não preenchida.

Dos 59.395 casos de dengue notificados no SINAN no município naquele ano, 5.463 foram hospitalizados, correspondendo a 9% dos acometidos pela doença. A maior

frequência de óbitos ocorreu em crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 15 anos e indivíduos com 60 anos ou mais de idade (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição absoluta e relativa de óbitos e hospitalizações por dengue, Rio de Janeiro-RJ, 2008.

Faixa Etária	Frequência de Óbitos	Frequência Relativa de Óbitos %	Frequência de Hospitalizações	Frequência Relativa de Hospitalizações %
0-5	12	9.2	395	7.2
6-15	34	26.2	2.572	47.1
16-20	4	3.1	339	6.2
21-35	13	10	736	13.5
36-50	19	14.6	705	12.9
51-60	8	6.2	351	6.4
>60	40	30.8	365	6.7
Total	130	100	5.463	100

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro- SEMSA-RJ.

Na análise univariada, duas variáveis apresentaram associação direta significativa com a ocorrência de casos graves de dengue na epidemia de 2008: “número de casos confirmados de dengue por bairro no ano epidêmico de 2001” e percentual de residentes que se declaram sendo da cor/raça preta. Por outro lado, as variáveis “número de unidades da Estratégia da Saúde da Família” e “proporção de domicílios permanentes em aglomerados subnormais cujo lixo é coletado por caçamba” apresentaram associação inversa e significativa. No entanto, quando essas variáveis foram combinadas no modelo multivariado, a variável “proporção de domicílios permanentes em aglomerados subnormais cujo lixo é coletado por caçamba” perdeu significância como fator explicativo e, portanto, ficou fora do modelo final (tabela 3).

Bairros que tiveram maior número de casos confirmados de dengue na epidemia de 2001 (*proxy* da exposição ao sorotipo DENV3) apresentaram maiores taxas de incidência de dengue grave na epidemia de 2008, tanto na análise univariada quanto no modelo multivariado final. Da mesma forma, bairros com maiores percentuais de residentes que se declaram da cor/raça preta apresentaram maiores taxas de dengue grave em 2008, tanto no modelo univariado quanto no modelo multivariado. Por outro lado, verificou-se que bairros com maior número de unidades da Estratégia de Saúde da

Família (ESF) apresentaram menores taxas de incidência de dengue grave na epidemia de 2008 (tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros da análise univariada e do modelo final multivariado com as respectivas razões de taxa de incidência de dengue grave em 2008 no município do Rio de Janeiro-RJ.

Indicador	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	IRR	95% IC	IRR	95% IC
Incidência de dengue pelo DENV3 (2001)*	1.23	(1.04, 1.46)	1.21	(1.10, 1.55)
Unidades da ESF*	0.89	(0.58, 0.92)	0.87	(0.75, 0.98)
Cor/raça (preta)*	1.30	(1.12, 1.51)	1.36	(1.17, 1.57)
Abastecimento de água no bairro	1.15	(0.99, 1.33)		
Densidade populacional	1.04	(0.89, 1.20)		
População vivendo em favelas	1.10	(0.95, 1.28)		
Postos de Saúde	0.99	(0.86, 1.15)		
Baixa Renda	1.07	(0.87, 1.31)		
Serviço de coleta de lixo no bairro	1.02	(0.88, 1.19)		
Coleta de lixo em aglomerados subnormais*	0.84	(0.73, 0.98)		

IRR= *Incidence rate ratio* (Razão de taxa de incidência); IC= Intervalo de Confiança;

* Variáveis com significância estatística na análise univariada; IRR reflete a variação na taxa de incidência quando há o aumento de 1 desvio-padrão na média da variável preditiva. O indicador serviço de coleta de lixo em aglomerados subnormais apresentou perda de significância como fator de proteção no modelo multivariado e, portanto, ficou fora do modelo final.

A medida que o número de casos confirmados de dengue em 2001 aumenta em um desvio-padrão acima da média dos bairros (aproximadamente de 65,7 a 263), há um aumento esperado de 1,2 vezes na incidência de dengue grave na epidemia de 2008 (assumindo as demais variáveis constantes). Da mesma forma, espera-se que para cada aumento de um desvio-padrão no percentual médio de residentes que se declaram da cor/raça preta (aproximadamente de 11,5% a 16%), o aumento esperado na taxa de incidência de dengue grave em 2008 é de 1,4 vezes. Por outro lado, para cada aumento de um desvio-padrão no número médio de unidades da Estratégia de Saúde da Família (0,2 para 0,6), há uma redução esperada na taxa de incidência de dengue grave em 2008 de aproximadamente 0,2 vezes (tabela 3; tabela 4).

Tabela 4. Medida de tendência central (média aritmética) e medidas de dispersão das variáveis/ indicadores dos 156 bairros do município do Rio de Janeiro pré-selecionados na análise univariada.

Variáveis/ Indicadores	Média	Desvio-padrão	[min- max]
População por bairro em 2008	38.807,9	54.491,6	(160- 321.949)
Número de casos graves em 2008	36,6	42,7	(0-241)
* Oferta de serviço de abastecimento de água	0,02	0,05	(0- 0,5)
** Oferta de serviço de saúde (ESF)	0,21	0,59	(0,0-4,0)
Incidência de dengue pelo DENV3 (casos em 2001)	65,7	197,23	(1,0-898,0)
*** Densidade populacional	14.878,6	12.402,7	(17,4- 96.515,8)
População favelada	16,07	15,76	(0,0-71,7)
+ Oferta de serviço de saúde (Postos de Saúde)	0,47	0,90	(0,0-6,0)
++ População de baixa renda	0,11	0,42	(0,0-4,2)
População preta (%)	11,15	4,68	(1,5-27,7)
+++ Oferta de serviço de coleta de lixo (bairro)	0,54	1,32	(0,0-10,6)
+* Oferta de serviço de coleta de lixo (aglomerados subnormais)	34,69	31,82	(0,0-98,7)

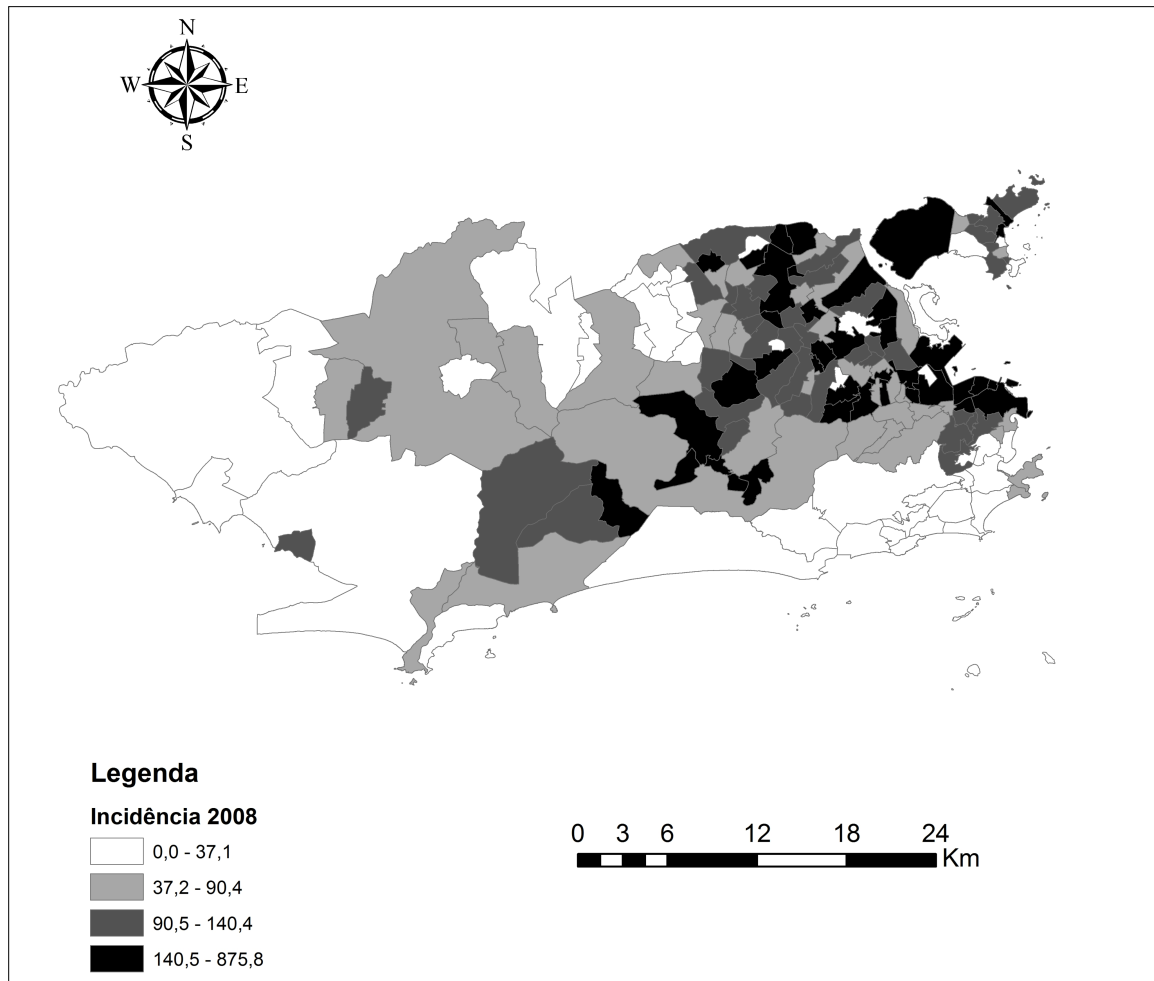
* Proporção de domicílios particulares permanentes com abastecimento de água da chuva armazenada em cisterna; * Número de unidades da Estratégia de Saúde da Família por bairro; *** Razão entre população e área do bairro em km²; + Número de Postos de Saúde no bairro; ++ Proporção de moradores em domicílios particulares permanentes sem banheiro de uso exclusivo dos moradores e nem sanitário; +++ Proporção de domicílios particulares permanentes cujo lixo é jogado em terreno baldio/logradouro por bairro; +* Proporção de domicílios particulares permanentes em aglomerados subnormais cujo lixo é coletado por caçamba.

De acordo com mapeamento da incidência de dengue grave (Síndrome do Choque da Dengue, Febre Hemorrágica da Dengue e Dengue com Complicações) no ano de 2008, 40 bairros estiveram no quartil mais alto da incidência (140,5 a 875,8 casos/ 100.000 habitantes), com destaque para os bairros de Curicica, Bonsucesso e Saúde, cujas taxas foram 724,8, 796,7 e 875,9 casos/ 100.000 habitantes, respectivamente (figura 1).

Em relação ao número de casos de dengue em 2001 (*proxy* da exposição prévia ao sorotipo DENV3), os bairros analisados apresentaram média de 65,7 casos, variando de 1 a 898, com desvio-padrão de 197,2 casos (tabela 4). Trinta e nove bairros estiveram no quartil com maior contingente de casos (214 a 298 casos), com destaque para os bairros

de Campo Grande, Bonsucesso e Tijuca, cujos totais de casos confirmados de dengue naquele ano foram 783, 828 e 898, respectivamente. De forma geral, o padrão de distribuição de casos de dengue em 2001 sugere uma concentração nos bairros do centro, zonas oeste e norte do município.

Figura 1. Mapa de incidência das formas graves de dengue (SCD, FHD e DCC) segundo bairro de residência, Município do Rio de Janeiro-RJ, 2008.



Nota: Incidência calculada para cada 100.000 habitantes

Trinta e oito (38) bairros compuseram o quartil com as maiores percentuais de residentes que se autodeclararam da cor/raça preta (14,7 a 27,7%), com destaque para os bairros do Jacarezinho, Cidade de Deus e Mangueira, cujos percentuais foram de 22,9, 24,3 e 27,7%, respectivamente.

Vale destacar que o percentual médio de residentes autodeclarados da cor/raça

preta entre os bairros analisados foi de 11,1%, variando de 1,5% à 27,7%, com desvio-padrão de 1,3 (tabela 4). De forma geral, o padrão de distribuição do percentual de residentes autodeclarados da cor/raça preta sugere uma concentração nos bairros da zona norte município, além dos bairros de Paciência e Santa Cruz, na zona oeste.

A distribuição espacial do número de unidades da Estratégia de Saúde da Família (ESF) aponta apenas um bairro (Complexo do Alemão) com quatro unidades de ESF e um (Bangu) com três unidades. Além disso, seis bairros (Acari, Inhoaíba, Santa Cruz, Sepetiba, Tijuca e Vigário Geral) dispõem de duas unidades de ESF cada um e 13 contam com apenas uma unidade de ESF cada. Destaca-se, portanto que dos 156 bairros analisados, 135 bairros não têm nenhuma unidade de ESF.

O coeficiente de Moran dos resíduos do modelo multivariado final não foi significativo (p -valor = 0,183), indicando a ausência de autocorrelação espacial.

DISCUSSÃO

O uso de um modelo multivariado com dados ecológicos no presente estudo apontou associação direta entre incidência de dengue grave em 2008 e dois indicadores: casos de dengue ocorridos na epidemia de 2001 (*proxy* da exposição anterior pelo sorotipo DENV3) e percentual de residentes que se autodeclaram da cor/raça preta. Por outro lado, a disponibilidade de unidades da Estratégia de Saúde da Família apresentou um efeito protetor na ocorrência de formas clínicas mais graves da doença.

Diferentemente do que apontam alguns estudos genéticos envolvendo gravidade de dengue e marcadores genéticos de ancestralidade, nos quais indivíduos afrodescendentes são menos suscetíveis às formas clínicas graves da doença (Sierra *et al.* 2007; Blanton *et al.* 2008), nossos achados apontaram maior risco de ocorrência das formas graves em bairros com maiores percentuais de residentes que se autodeclaram da cor/raça preta. No âmbito ecológico, esse fato pode ser justificado pela marcada vulnerabilidade histórica desse grupo, de natureza social e econômica, que por suas vez se reflete nos diferenciais de morbidade e mortalidade, no comportamento em face à doença e no acesso e uso dos serviços de saúde (Victoria *et al.* 2010; Barata *et al.* 2007). Neste caso, as diferenças observadas na distribuição de casos de dengue grave entre os

grupos de raça/cor propostos pelo IBGE pode ser atribuído às iniquidades sociais em saúde, que resultam em uma série de desvantagens que vão desde a promoção, proteção e recuperação da saúde desse grupo, decorrentes do seu *status* socioeconômico (Barata *et al.* 2007).

Apesar da menor suscetibilidade para formas graves da dengue em populações com ancestralidade africana apontada em estudos que trabalham com marcadores genéticos, os resultados aqui apresentados sugerem uma forte determinação social da doença, que pode se refletir no acesso limitado ao diagnóstico precoce e manejo clínico oportuno, ponto fundamental para reverter casos graves e fatais (Figueiró *et al.* 2011).

Além de outras desvantagens experimentadas por grupos sociais menos favorecidos, o acesso limitado aos serviços de saúde pode explicar, ao menos em parte, o excesso de risco para formas graves da doença nos bairros com maior percentual de população autodeclarada da cor/raça preta. Grande parte desses bairros se caracterizam pela presença de grandes áreas de aglomerados subnormais e favelas (Cidade de Deus, Jacarezinho e Mangueira por exemplo) que, em geral, reúnem as piores condições de vida.

Embora o Sistema Único de Saúde (SUS) seja orientado pelo acesso universal e igualitário entre indivíduos socialmente distintos, princípio constitucional de justiça social, as iniquidades em saúde persistem devido às diferenças de condições de vida e disponibilidade desses serviços (Travassos *et al.* 2006; Victoria *et al.* 2010). Segundo Anderson (1995), a renda constitui um fator capacitante (meio pelo qual se obtém o cuidado à saúde necessário) que, quando presente influencia positivamente o acesso aos serviços de saúde, ou seja, a possibilidade de usar os serviços de saúde quando necessário (Travassos *et al.* 2006; Barata *et al.* 2007).

Adicionalmente, algumas características da oferta podem influenciar o acesso, a exemplo da disponibilidade e disposição geográfica (proximidade dos recursos e serviços da rede de saúde), facilitando ou obstruindo a utilização dos serviços de saúde (Travassos *et al.* 2006). Neste sentido, os resultados do presente estudo apontaram um efeito protetor para formas graves de dengue nos bairros que dispõem de mais unidades da Estratégia da Saúde da Família (ESF).

Considerando a estratégia de reorientação e fortalecimento do modelo assistencial brasileiro proposta com a implantação da ESF, espera-se que bairros que contam com essas unidades sejam beneficiados nas suas questões de saúde. Dessa forma, é provável que a facilidade de acesso e atendimento dos indivíduos no seu contexto familiar, assim como as ações de natureza preventiva, com práticas de promoção e educação em saúde, tenham atenuado possíveis situações de vulnerabilidade ao dengue e suas formas graves (Neto *et al.* 2006).

Roriz-Cruz *et al.* (2010) chamam a atenção para a importância da estruturação da atenção primária, em especial da Estratégia da Saúde da Família no controle da dengue ao comparar a cidade do Rio de Janeiro e sua vizinha Niterói. Os autores argumentam que, embora as cidades sejam muito próximas e tenham perfis bastante parecidos em termos de densidade populacional, clima e níveis de saneamento, a incidência de dengue em Niterói, assim como os índices de infestação de vetores, apresentam-se em níveis bastantes inferiores quando comparados ao Rio de Janeiro. Neste sentido, atribuem essa diferença à alta cobertura da atenção primária e da Estratégia de Saúde da Família de Niterói, que em 20 anos saiu de menos de 1% para 77,4%, em comparação aos 7,2% de cobertura do município do Rio de Janeiro. Dessa forma, as atividades desenvolvidas pelos agentes comunitários de saúde em cada unidade da ESF, voltadas para a eliminação de focos do vetor e educação comunitária pode ser um ponto chave para entender as diferenças no perfil epidemiológico da dengue entre as duas cidades (Roriz-Cruz *et al.* 2010).

Contudo, ainda que as ações da Estratégia de Saúde da Família não estejam integradas ao Programa de Controle de Vetores da Dengue (PCV), sua atuação na construção de práticas coletivas em saúde que reduzam o risco de exposição e transmissão do dengue, pode contribuir não só para mudar a percepção coletiva de saúde dentro da comunidade, como também para facilitar a utilização da rede de serviços (Neto *et al.* 2006; Fernandes *et al.* 2009).

Adicionalmente, os resultados aqui apresentados reforçam ainda a teoria da infecção sequencial ao apontar associação positiva entre o indicador de exposição anterior pelo sorotipo DENV3 (casos confirmados de dengue em 2001) e casos graves

em 2008. A sequência de circulação dos sorotipos DENV3 e DENV2 no Rio de Janeiro durante as epidemias de 2001 e 2008, respectivamente, pode explicar em parte o aumento expressivo de casos graves, em especial, na faixa etária entre 8 e 17 anos. Em 2008, esses indivíduos compunham o contingente de suscetíveis ao sorotipo DENV2 pelo fato de terem nascido após a reemergência desse sorotipo em 1990/1991 (Medronho 2009; Teixeira *et al.* 2008).

Embora alguns estudos apontem a ocorrência de casos graves e fatais em infecções primárias, a sequência de infecção pelos diferentes sorotipos é apontada como um dos principais fatores de risco que determinam a evolução clínica para formas graves (Nogueira *et al.* 2005; Jain & Chaturvedi 2010). De acordo com o estudo realizado por Barraquer *et al.* (2001), a acumulação de imunidade homotípica e heterotípica aos sorotipos do vírus dengue na população brasileira se iniciou com a reemergência da dengue no Brasil em 1986 (que naquele momento era suscetível a todos os sorotipos), forneceu condições para a mudança atual observada no perfil clínico-epidemiológico da doença. A medida que um cenário hiperendêmico se consolida, indivíduos adultos vão adquirindo novas infecções e acumulando imunidade heterotípica (a vários sorotipos). Com isso, a tendência é que a idade média dos casos seja cada vez menor, pois indivíduos mais jovens têm maior probabilidade de serem suscetíveis ou terem imunidade homotípica (contra apenas um dos sorotipos) (Barraquer *et al.* 2011). Sob este aspecto, a associação positiva observada entre casos confirmados de dengue durante a epidemia de DENV3 em 2001 e o aumento de casos graves em faixas etárias mais jovens 5 anos depois (na epidemia de DENV2 em 2008), reforçam estudos que vem apontando a sequência de infecções por diferentes sorotipos, como fator de risco para o desenvolvimento de formas graves da doença (Barraquer *et al.* 2011; Medronho 2009; Teixeira *et al.* 2008).

Adicionalmente, ainda que suponhamos que os casos mais graves de dengue tendem a ser melhor preenchidos no SINAN e que além disso, a urgência da epidemia contribua de certa forma para a perda de informações, o baixo preenchimento da variável “classificação final” dos casos graves (31%) deve considerar um potencial limitante na interpretação desses resultados.

CONCLUSÃO

Apesar da limitação inerente aos estudos ecológicos em relação ao estabelecimento de relações causais, os achados reforçam algumas questões que vem sendo levantadas para justificar diferenças no perfil epidemiológico da dengue entre continentes, países e cidades. Nossos resultados apontaram incidência de dengue pelo sorotipo DENV3 como fator de risco para ocorrência de formas graves em 2008, com um maior risco para população da cor/raça preta. Este achado pode ser explicado pela maior vulnerabilidade socioeconômica e ambiental desse grupo, residentes de bairros que reúnem piores condições de vida, sugerindo a persistência de iniquidades em saúde.

Por outro lado, destaca-se a influência positiva da Estratégia de Saúde da Família com efeito protetor para as formas graves da doença (ainda que de baixa magnitude) em bairros com maior número de unidades de ESF. Esse fato pode ser explicado tanto pela redução de vulnerabilidade à transmissão do dengue decorrente de práticas coletivas voltadas para a promoção da saúde, quanto pelo acesso aos outros níveis da atenção mediado pelas equipes de ESF. Contudo, cabe destacar que nossa discussão é restrita à oferta e não à qualidade dos serviços oferecidos pela rede do SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). New Edition. WHO, Geneva- Switzerland, 2009.
2. Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*; 2008, 14 (10): 1673.
3. Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública*; 2009, 25 Sup 1:S7- S18.

4. Medronho RA. Dengue: increased severity and shift to childhood. *Cad. Saúde Colet*; 2009, 17 (2): 301- 4.
5. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Farias MFDB, Filho JCF. Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1988; 83 (2): 219-25.
6. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW, Zagne SMO, Schatzmayr HG. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 163-70.
7. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (7): 925-26.
8. Nogueira RM, Schatzmayr HG, de Filippis AM, dos Santos FB, da Cunha RV, Coelho JO, de Souza LJ, Guimaraes FR, de Araújo ES, de Simone TS, *et al.* Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis.*, 2005; 11, 1376- 81.
9. Giraldo D, Sant'Anna C, Périssé ARS, March MFP, Souza AP, Mendes A, Bonfim M, Hofer CB. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105 (10): 601-3.
10. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *Immunol Med Microbiol*; 2010, 1-2.
11. Oliveira M F, Araújo JG, Ferreira Jr. OC, Ferreira DF, Lima DB, Santos FB, Schatzmayr HG, Tanuri A, Nogueira RMR. Two lineages of dengue virus type 2, Brazil. *Emerging Infectious Disease* 2010; 16 (3): 576-8.
12. Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PRS, Reis EAG, Goddard KAB, Nunes MRT, Rodrigues SG, Vasconcelos PFC, Castro JM, Reis MG, Barreto ML, Teixeira MG. Genetic ancestry and income are associated with dengue

hemorrhagic fever in a highly admixed population. *European Journal of Human Genetics*; 2008, 16: 762-65.

13. Roriz-Cruz M, Sprinz E, Rosset I, Goldani L, Teixeira MG. Dengue and primary care: a tale of two cities. *Bull World Health Organ*. 2010; 88 (4): 244-5.
14. Figueiró AN, Hartz ZMA, Brito CAA, Samico I, Filha NTS, Cazarin G, Braga C, Cesse EAP. Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008. *Cad. Saúde Pública*; 2011, 27 (12): 2373-85.
15. Myers WP, Westenhouse JL, Flood J, Riley LW. An ecological study of tuberculosis transmission in California. *Am. J Public Health*; 2006, 96 (4): 685-90.
16. Byers AL, Allore H, Gill TM, Peduzzi PN. Application of negative binomial modeling for discrete outcomes: a case study in aging research. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 559–64.
17. R Development Core Team 2012. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
18. Sierra BC, Kourí G, Guzmán MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol*; 2007, 152: 533-42.
19. Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PRS, Reis EAG, Goddard KAB, Nunes MRT, Rodrigues SG, Vasconcelos PFC, Castro JM, Reis MG, Barreto ML, Teixeira MG. Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. *European Journal of Human Genetics*; 2008, 16: 762-65.
20. Victoria CG, Matijasevich A, Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Barros FC. Socio-economic and ethnic group inequities in antenatal care quality in the public and private sector in Brazil. *Health Policy and Planning*; 2010, 25: 253-61.

21. Barata RB, Almeida MF, Montero CV, Silva ZP. Health Inequalities based on ethnicity in individuals aged 15 to 64, Brazil, 2007. *Cad. Saúde Pública*; 2007, 23 (2): 305- 13.
22. Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Geographic and social inequalities in the access to health services in Brazil: 1998 and 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*; 2006, 11 (4): 975- 86.
23. Anderson RM. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? *J Health Social Behav* 1995; 36 (1): 1-10.
24. Neto FC, Barbosa AAC, Cesarino MB, Favaro EA, Mondini A, Ferraz AA, Dibo MR, Vicentini ME. Controle do dengue em uma área urbana do Brasil: avaliação do impacto do Programa de Saúde da Família com relação ao programa tradicional de controle. *Cad. Saúde Pública*; 2006, 22 (5): 987-97.
25. Fernandes LCL, Bertoldi AD, Barros AJD. Health service use in a population covered by *Estratégia de Saúde da Família* (Family Health Strategy). *Rev Saúde Pública*; 2009, 43 (4): 595-603.
26. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Filippis AMB, Santos FB, Cunha RV, Coelho JO, Souza LJ, Guimarães FR, Araújo ES, Simone TS, Baran M, Teixeira GJ, Migostovich MP. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11 (9): 1376-81.
27. Barraquer IR, Cordeiro MT, Braga C, Souza WV, Marques ET, Cummings DAT. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Neglected Tropical Disease*; 2011, 5 (1).

A expansão das áreas de transmissão da dengue nos últimos 30 anos vem reforçando a importância dessa arbovirose como questão de Saúde Pública no cenário mundial. O processo de urbanização desordenada e a precarização das condições de vida desvinculado de políticas de infraestrutura sanitária e habitacional associadas à estratégia pouco eficiente de combate ao vetor, direcionam cada vez mais os esforços e perspectivas de controle para o desenvolvimento de uma vacina segura, capaz de prevenir a infecção pelos quatro sorotipos do vírus. Adicionalmente, o recente aumento de casos graves e fatais da doença vem incrementando a demanda dos serviços públicos de saúde já sobrecarregados, impondo novos desafios ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Sob este aspecto, a realização do presente estudo partiu da necessidade de melhor conhecimento dos fatores associados à mudança do perfil clínico e epidemiológico da doença no Estado do Rio de Janeiro, evidenciado na epidemia de 2008. As sucessivas epidemias no Rio de Janeiro são um indicador claro da inoperância do Estado em ampliar e qualificar os serviços de saneamento básico bem como implementar um programa efetivo de controle da doença, que inclua uma vigilância epidemiológica ativa e medidas de prevenção associadas a um diagnóstico precoce e oportuno, de forma a reduzir a morbidade e mortalidade da doença.

No nível individual, o estudo caso-controlado realizado em crianças e adolescentes hospitalizados em quatro centros de atenção terciária infantil permitiu evidenciar fragilidades no atendimento prestado em unidades de atenção básica, porta de entrada dos casos suspeitos de dengue, ao mesmo tempo em que reafirmou a importância de sinais de alerta já descritos na literatura, detectados durante a fase febril da doença. Além disso, a presença de reservatórios de grande capacidade volumétrica vedados de forma inadequada no ambiente peridomiciliar desses casos, sugere um contexto de alta densidade vetorial e exposição à múltiplas picadas, reforçando, portanto, a importância da vigilância constante e intervenção nesse tipo de reservatórios, utilizados para fins de armazenamento de água devido à ausência e/ou intermitência do serviço de abastecimento.

Na vertente ecológica do estudo, os resultados indicaram maior risco de dengue grave em bairros com maior proporção de população da cor/raça preta, fato que pode ser explicado pela marcada vulnerabilidade social dessa população, e que resultam em uma série de desvantagens que vão desde a promoção, proteção até o acesso limitado ao diagnóstico precoce e manejo clínico oportuno, ponto fundamental para reverter casos graves e fatais. Adicionalmente, bairros que tiveram maior quantidade de casos de dengue na epidemia de 2001 (*proxy* da exposição ao sorotipo DENV3), foram os que apresentaram maior incidência de casos graves de dengue (febre hemorrágica, síndrome do choque e dengue com complicações) na epidemia de 2008, reforçando a teoria que associa a causa da gravidade da infecção ao fenômeno da amplificação dependente de anticorpo (ADA), decorrente de infecções sequenciais por sorotipos diferentes do vírus dengue (teoria de Halstead 1967).

Por outro lado, o efeito protetor para as formas graves em bairros com a presença da Estratégia de Saúde da Família, embora em pequena magnitude, sugere a possibilidade de redução de vulnerabilidade à transmissão da dengue decorrente de práticas coletivas voltadas para a promoção da saúde nesses bairros, ou ainda pelo acesso aos outros níveis da atenção mediado pelas equipes de Estratégia de Saúde da Família.

Espera-se que essa discussão possa motivar novos estudos voltados à medidas de integração e participação entre a Vigilância Epidemiológica e a Estratégia de Saúde da Família (ESF) visando o controle da dengue em nível local, bem como estudos direcionados ao desenvolvimento de estratégias para aprimorar o processo de triagem e classificação de risco de casos em unidades básicas de saúde, permitindo a identificação precoce de casos potencialmente graves e redução do risco de óbito.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acioli- Santos B, Segat L, Dhalia R, Brito CAA, Braga-Neto UM, Marques ETA, Crovella S. MBL2 gene polymorphisms protect against development of thrombocytopenia associated with severe dengue phenotype. *Hum Immunol* 2008; 69 (2): 122–28.
2. Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. Dengue and hepatic failure. *Am J Med* 1985; 79: 670- 674.
3. Araújo FSA, Carels N. Investigação de polimorfismos no genoma do vírus da Dengue. *RECIIS- R Eletr de Com Inf Inov. Saúde* 2007; 1(2), sup.1: 317-21.
4. Baglini V, Fávoro EA, Ferreira AC, Chiaravalloti Neto F, Mondini A, Dibo MR *et al.* Atividades de controle de dengue na visão de seus agentes e da população atendida, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21: 1142-52.
5. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Harris E. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (6): 1059-62.
6. Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue hemorrhagic fever. *Tropical Medicine and International Health* 2006; 11 (8): 1238– 55.
7. Barnes W, Rosen L. Fatal hemorrhagic disease and shock associated with primary dengue infection on a Pacific island. *Am J Trop Med Hyg.* 1974; 23: 495– 506.
8. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2007; 16 (2): 113-118.
9. Brito CAA. Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos,

laboratoriais e fatores de risco associados às formas graves da doença [Tese de Doutorado]. [Recife]: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães- FIOCRUZ; 2007.

10. Buchy P, Sutee Y, Peeling RW, Hunsperger E. Laboratory tests for the diagnosis of dengue virus infection. Report of the scientific working group on dengue 2006. Working paper 4.4. 74-84, Geneva, 1-5 October.
11. Byers AL, Allore H, Gill TM, Peduzzi PN. Application of negative binomial modeling for discrete outcomes: a case study in aging research. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 559–64.
12. Castro A. In: *Abordagem Ecológica em Saúde. Ensaio para o controle de dengue*. Capítulo III. Contribuições entomológicas, abordagem integrada. Editora Universitária UFPE 2005. Pag. 147- 63. Recife- PE.
13. Cavalcanti LP, Vilar D, Souza-Santos R, Teixeira MG. Change in age pattern of persons with dengue, northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17 (1): 132-4.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue homepage. <http://cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>
15. Chieffi PP. Algumas questões decorrentes da reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 1985; 1(3): 385-7.
16. Chin PS, Khoo AP, Asmah Hani AW, Chem YK, Norizah I, Chua KB. Acute dengue in a neonate secondary to perinatal transmission. *Med J Malaysia* 2008; 63: 265-66.
17. Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Oliveira VF, Melo WT, Carvalho EF. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995-2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40:605-11.
18. Davis M. *Planeta Favela*. Boitempo Editorial 2006.
19. Donalísio MR. O enfrentamento de epidemias: as estratégias e perspectivas do controle do dengue [Dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de

Campinas; 1995.

20. Donalisio MR. O dengue no espaço habitado. Editora HUCITEC, São Paulo 1999.
21. Donalisio MR, Glasser CM. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. Rev. Bras. Epidemiol. 2002; 5 (3): 259-72.
22. Duarte JR. Dengue, uma tragédia anunciada. Vetores & Pragas 1998, ano 1, n. 1, pg. 9-13.
23. Fernández R, Rodriguez T, Borbonet F, Vázquez S, Guzmán MG, Kouri G. Study of the relationship dengue-pregnancy in a group of Cuban mothers. Rev Cubana Med Trop 1994; 46: 76-8.
24. Figueiredo LTM, Owa MA, Carlucci RH, Oliveira L. Estudo sobre diagnóstico laboratorial e sintomas do dengue, durante epidemia ocorrida na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. Rev. Inst Med. Trop. 1992; 34 (2): 121-130.
25. Figueiró AN, Hartz ZMA, Brito CAA, Samico I, Siqueira Filha NT, Cazarin C, Cesse EAP. Death from dengue fever as a sentinel event for evaluation of quality of healthcare: a case study in two municipalities in Northeast Brazil, 2008. Cad Saúde Pública 2011; 27 (12): 2373-85.
26. Firmida MC. Derrame pleural na criança com dengue. Acta Scientiae Medica 2008; 1: 35-43.
27. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd edition 1981 (New York: John Wiley).
28. Giraldo D, Sant'Anna C, Perissé ARS, March MDFP, Souza AP, Mendes A, Bonfim M, Hofer CB. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2011; 105 (10): 601-603.
29. Gomes AC. Medidas dos níveis de infestação urbana para *Aedes (Stegomyia) aegypti* e *Aedes (Stegomyia) albopictus* em programa de vigilância entomológica.

Informativo Epidemiológico do SUS 1998, 7:49-57.

30. Gómez-Dantés H, Willoquet JR. Dengue in the Americas: challenge for prevention and control. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25Sup 1: S19- S31.
31. Gubler DJ, Kuno G. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. 1997; CAB International, New York, 478 pp.
32. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 480-496.
33. Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB, Feres VC, Rocha B, Levi JE et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis* 2008; 197: 817-24.
34. Guzmán MG; Kouri G; Bravo J; Soler M; Morier L; Vazquez S; Diaz A; Fernandez R; Ruiz A; Ramos A; Martinez R. Dengue em Cuba: Historia de una epidemia. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 1988; 40:29-49.
35. Guzmán MG, Kouri, G. Dengue: an update. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2: 33–42.
36. Guzmán MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol.* 2003; Vol. 27 (1): 1-13.
37. Guzmán MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, Hunsperger E, Kroeger A, Margolis HS, Martínez E, Nathan MB, Pelegrino JL, Simmons C, Yoksan S, Peeling RW. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology* 2010, S7-S16.
38. Guzman A, Istúriz RE. Update on the Global spread of dengue. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 36S: S40-S42.
39. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988; 239: 476-81.

40. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 4: S830-39.
41. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russel K, Sun W, Kanesa-Thansan N, Hayes CG, Watts DM Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 180- 83.
42. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev Cubana Med Trop* 2002; 54 (3): 171-79.
43. Honório NA, Nogueira RMR, Codeço CT, Carvalho MS, Cruz OG, Magalhães MAFM, Araújo JMG, Araújo ESM, Gomes Q, Pinheiro LS, Pinel CS, Lourenço-de-Oliveira R. Spatial Evaluation and Modeling of Dengue Seroprevalence and Vector Density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Neglected Tropical Disease* 2009; 3 (11): e545.
44. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2010; 59: 119–130.
45. Kittigul L, Suankeow K, Sujirarat D, Yoksan S. Dengue haemorrhagic fever: knowledge, attitude and practice in Ang Thong Province Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34: 385-92.
46. Ko YC, Chen MJ, Yeh SM. The predisposing and protective factors against dengue virus transmission by mosquito vector. *American Journal of Epidemiology* 1992; 117: 335- 43.
47. Kouri P. Dengue Hemorrágico en Cuba: crónica de una epidemia. *Boletín de la Oficina Panamericana* 1986; 100 (3): 322-29.
48. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 821-823.

49. Kow CY, Koon LL, Yin PF. Detection of dengue viruses in field caught male *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Singapore by type-specific PCR. *J Med Entomol* 2001; 38: 475- 479.
50. Kularatne SA, Gawarammana IB, Kumarasiri PR. Epidemiology, clinical features, laboratory investigations and early diagnosis of dengue fever in adults: a descriptive study in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 686-92.
51. Kuno G. Review of the Factors Modulating Dengue Transmission. *Epidemiologic Reviews* 1995; 17 (2): 321-335.
52. Lagrotta MTF. Geoprocessamento de indicadores entomológicos na identificação de áreas imóveis e recipientes chaves no controle do *Aedes aegypti* [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
53. Lima MLC, Ximenes RAA, Souza ER, Luna CL, Albuquerque MFPM. Análise espacial dos determinantes socioeconômicos dos homicídios no estado de Pernambuco. *Rev. de Saúde Pública* 2005; 39 (2): 176-82.
54. Luz PM, Codeço CT, Massad E, Struchiner CJ. Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 871-878.
55. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004; 10 (12 Suppl): S98-109.
56. Marzochi KBF. Dengue in Brazil: situation, transmission and control – a proposal for ecological control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1994; 89 (2): 235-45.
57. Martinez E. Medical care organization to face dengue epidemics. *Rev. Cubana Med Trop* 2009; 16 (2): 1-12.
58. Marra AR, Janot de Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schvartsman C, Santos OFP. Managing patients with dengue fever during an epidemic: the importance of a hydration tent and of a multidisciplinary approach. *BMC Research Notes* 2011;

4:335.

59. Medronho RA. Dengue: increased severity and shift to childhood. *Cad. Saúde Colet* 2009; 17 (2): 301-4.
60. Mélo MEB, Merlo KC, Fernandes RRC, Luna CF, Diniz GTN, Catanho MTJA, Regis L. Ação mutagênica do inseticida organofosforado temefós em células de medula óssea de camundongos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 2008; 67 (3): 196-201.
61. Ministério da Saúde. Portaria n. 44/GM, de 3 de janeiro de 2002.
62. Myers WP, Westenhouse JL, Flood J, Riley LW. An ecological study of tuberculosis transmission in California. *Am. J Public Health* 2006; 96 (4): 685-90.
63. Mitchell CJ, Miller BR. Vertical transmission of dengue viruses by strains of *Ae. Albopictus* recently introduced into Brazil. *J Am Mosquito Control Assoc.* 1990; 6: 251-3.
64. Moraes MO, Da-Cruz AM, Kubelka CF, Lannes J, Quirico T. Tropical Diseases, In Cytokine gene Polymorphisms in multifactorial conditions. 2006; 28 H. Vanderbroeck, ed. (London: CRC Press LLC), pp. 413-430.
65. Morens DM, Marchette NJ, Chu MC, Halstead SB. Growth of dengue type 2 virus isolates in human peripheral blood leukocytes correlates with severe and mild dengue disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 45: 644-51.
66. Mott KE, Desjeux P, Mongau A, Ranque P. Parasitic disease and development. *Bulletin of World Health Organization* 1990; 68: 691-98.
67. Natal D. Bioecologia do *Aedes aegypti*. *Revista Biológica* 2002; 64 (2): 205-207.
68. Narvaez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, Harris E. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS Neglected Tropical Disease* 2011; 5 (11): e1397.

69. Neto FC, Baglini V, Cesarino MB, Favaro EA, Mondini A, Ferreira AC, Margareth RD, Barbosa AAC, Ferraz AA. O Programa de Controle do Dengue em São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil: dificuldades para a atuação dos agentes e adesão da população. *Cad. Saúde Pública* 2007; 23 (7): 1656-64.
70. Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Farias MFDB, Filho JCF. Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1988; 83 (2): 219-25.
71. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. *Cad Saude Pública* 2000; 16 (1): 205-11.
72. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (7): 925-26.
73. Nogueira SA. O desafio do diagnóstico da dengue em crianças. *J Pediatr* 2005; 81 (3): 191-2.
74. Nogueira RM, Schatzmayr HG, de Filippis AM, dos Santos FB, da Cunha RV, Coelho JO, de Souza LJ, Guimaraes FR, de Araújo ES, de Simone TS, *et al.* Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis.*, 2005; 11: 1376- 81.
75. Nogueira RMR, Eppinghaus ALF. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106 (3): 255-6.
76. Oliveira RM, Valla VV. As condições e as experiências de vida de grupos populares no Rio de Janeiro: repensando a mobilização popular no controle do dengue. *Cad. Saúde Pública* 2001; 11:77-88.
77. Okay Y. Dengue: Controvérsias. *Revisões e Ensaio* 1991; 13(2): 45-47.
78. Organización Panamericana de la Salud. Marco de Referencia para la Nueva Generación de Programas de Prevención y Control del Dengue en las Américas

[S.1] 2001.

79. Osanai CH, Travassos da Rosa APA, Tang AT, Amaral RS, Passos ADC, Tauil PL. Outbreak of dengue in Boa Vista, Roraima: preliminary report. *Rev Inst Med Trop* 1983; 25: 53-54.
80. Pan-American Health Organization. Re-emergence of dengue in the Americas. *Epidemiological Bulletin* 1997; 18 (2): 1-6.
81. Penna MLF. Um desafio para a saúde pública brasileira: o controle do dengue. *Cad. Saúde Pública* 2003; 19 (1): 305-309.
82. Periago MR, Guzmán MG. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2007; 21: 187-191.
83. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R *et al.* Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 70, 172–179.
84. Pontes RSJ, Freeman J, Oliveira-Lima JW, Hodgson JC, Spielman A. Vector densities that potentiate dengue outbreaks in a Brazilian city. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000; 62 (3): 378-83.
85. Qiao M, Shaw D, Forrat R, Wartel-Tram A, Lang J. Priming effect of dengue and yellow fever vaccination on the immunogenicity, infectivity, and safety of a tetravalent dengue vaccine in humans. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 85 (4): 724- 31.
86. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
87. Rocha LA, Tauil PL. Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009; 42 (1): 18-22.

88. Rodriguez FL, et al. Risk factors for dengue infection during an outbreak in Yanes, Puerto Rico in 1991. *American Journal of Tropical and Hygiene* 1995; 52: 496-502.
89. Rodrigues MB, Freire HB, Correa PR, Mendonça ML, Silva MR, França EB. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde? *J Pediatr* 2005; 81: 209-15.
90. Rosen L, Shroyer DA, Tesh RB, Freir JE, Lien JC. Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitos: *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1108- 19.
91. Rosen L. Sexual transmission of dengue viruses by *Aedes albopictus*. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 37: 398- 402.
92. Rosen L, Drouet MT, Deubel V. Detection of dengue virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 720- 24.
93. Sabroza PC, Toledo LM, Osanai CH. A organização do espaço e os processos endêmicos-epidêmicos. In: *Saúde, Ambiente e Desenvolvimento*. Hucitec/ Rio de Janeiro: Abrasco 1992, vol. II, p. 57-77.
94. Sabroza PC. Concepções de Saúde e Doença. In: *Especialização em avaliação de programas de controle de processos endêmicos com ênfase em AIDS/DST*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ 2004, vol.2. pg. 18-121.
95. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH *et al*. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 128- 35.
96. San Pedro A, Souza-Santos R, Sabroza PC, Oliveira RM. Condições Particulares de Produção e Reprodução da Dengue em Nível Local: Estudo de Itaipu, Região Oceânica de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2009; 25 (9): 1937-46.

97. Santos SL, Augusto LGS. In: Abordagem Ecológica em Saúde. Ensaios para o controle de dengue. Capítulo II. Modelo de Controle de dengue, pontos e contrapontos. Editora Universitária UFPE 2005. Pag. 115- 36. Recife- PE.
98. Santos M. O Espaço Dividido: Os dois circuitos da economia urbana dos países subdesenvolvidos. Rio de Janeiro, Editora Livraria Francisco Alves 1979.
99. Scott RM et al. Shock syndrome in primary dengue infections. Am J Trop Med Hyg 1976; 25: 866.
100. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde (SVS-MS). Guia de Vigilância Epidemiológica 2005. 6ª edição, Brasília (DF), Brasil.
101. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde (SVS-MS). Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança. 3ª edição, Brasília-DF, 2007.
102. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde (SVS-MS). Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília- DF, 2009.
103. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Saúde Brasil (SVS-MS). Capítulo 7. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. Brasília- DF, 2010.
104. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde (SVS-MS). Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Relatório de Situação, 5ª Edição. Brasília- DF, 2011.
105. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. J Pediatr 2007; 83 (2 Suppl): S22-35.
106. Silveira AP. Distribuição territorial de dengue no município de Niterói, 1996 a 2003 [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
107. Siqueira ASP. Condições Particulares de Transmissão de Dengue na Região

Oceânica de Niterói, Estado do Rio de Janeiro [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2008.

108. Soundravally R, Hoti SL. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever and shock syndrome: role of TAP and HPA gene polymorphism. *Hum Immunol.* 2007; (12): 973-9.
109. Souza-Santos R. Fatores associados à ocorrência d formas imaturas de *Aedes aegypti* na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1999; 32 (4): 373-82.
110. Stephenson JR. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ.* 2005; 83 (4): 308-14.
111. Tauil PL. Urbanização e ecologia do dengue. *Cad. Saúde Pública* 2001; 17 Sup.: 99-102.
112. Tauil PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2002; 18 (3): 867- 71.
113. Teichmann D, Göbels K, Niedrig M, Grobusch MP. Clinical and laboratory features of dengue virus-infected travellers previously vaccinated against yellow fever. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35 (6-7): 427-9.
114. Teixeira MG, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico do SUS* 1999; 8 (4): 5-33.
115. Teixeira MG. Controle do dengue: importância da articulação de conhecimentos transdisciplinares. *Comunicação Saúde Educação* 2008; 12 (25): 442- 51.
116. Teixeira TRA, Medronho RA. Indicadores sócio-demográficos e a epidemia de dengue em 2002 no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2008; 24 (9): 2160- 170.
117. Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2009; 25 Sup. 1:S7-S18.

118. Thammapalo S, Chongsuvivatwong V, Geater A, Dueravee M. Environmental factors and incidence of dengue fever and dengue hemorrhagic fever in a urban area, Southern Thailand. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136: 135-43.
119. Tun-Lin W, Kay BH, Barnes A. The premise condition index: a tool for streamlining surveys of *Aedes aegypti*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995; 53 (6): 591-594.
120. Verdeal JCR, Filho RC, Vanzillota C, Macedo GL, Bozza FA, Toscano L, Prata A, Tanner AC, Machado FR. Guidelines for the management of patients with severe forms of dengue. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23 (2): 125- 33.
121. Wakimoto MD. Fatores associados ao dengue grave em crianças - estudo caso-controle em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro [Tese de Doutorado]. [Rio de Janeiro]: Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP/FIOCRUZ; 2011.
122. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during 2001 epidemic in Chonburi Thailand. *Trop Med Int Health* 2004; 9:1022-9.
123. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Second Edition, New Delhi p. 1-75, 1997.
124. WHO. Scientific Working Group Report on Dengue (WHO, Geneva, Switzerland, 2007).
125. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. A joint publication of the World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). New Edition. WHO, Geneva- Switzerland, 2009.

10. ANEXOS

ANEXO I: Questionário de Entrevista Domiciliar

ROSTO	
1. Entrevistador: _____	
2. Data: ____/____/____ Hora: ____:____	
3. Caso referência N ^o : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Número do domicílio <input type="text"/> caso – 0 controle – 1 <input type="checkbox"/>	
4. Nome do caso: _____	
5. Contato telefônico: Não- 0 Sim- 1 <input type="checkbox"/>	
6. Entrevista marcada para ____/____ Horário: ____:____	
7. Recusa telefônica? Não- 0 Sim- 1 <input type="checkbox"/>	
Sim. Especificar motivo: _____	
8. Endereço: _____	
9. Complemento _____	10. Bairro _____
11. CEP <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
12. Telefone para contato <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
13. Ponto de referência _____	
14. Coordenadas do GPS S <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> W <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
15. Nome do Respondente: _____	
16. Assinou TCLE? Não- 0 Sim- 1 <input type="checkbox"/>	

Ficha da Criança	
N ^o do caso <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	N ^o da casa <input type="text"/> Letra da criança <input type="text"/>
18. Sexo	
0. Masculino	<input type="checkbox"/>
1. Feminino	
19. Idade	
	<input type="text"/> <input type="text"/> anos
20. Data de Nascimento	
____/____/____	99- Não sabe informar o dia ou o mês 9999- Não sabe informar o ano
21. A criança/adolescente teve dengue em 2007/2008? Apenas para controles.	
0. Não	
1. Sim	<input type="checkbox"/>
3. Caso (pré-preenchido)	
8. Não sabe informar	
22. Onde você acha que a criança/ adolescente pegou dengue em 2007/2008?	
1. Em casa	
2. Na vizinhança (aproximadamente 100 metros)	
3. No colégio	
4. Em outro bairro ou cidade	<input type="checkbox"/>
8. Não sabe informar	
9. Não se aplica	
23. Foi internado na ocasião em 2007/2008?	
0. Não	
1. Sim, na enfermaria	
2. Sim, UTI	<input type="checkbox"/>
3. Caso (pré-preenchido)	
Nome da Instituição: _____	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N ^o do Código da Instituição	
Data da internação _____	99- Não sabe o dia ou mês
Data da alta _____	9999- Não sabe ano
24. Houve outro episódio de dengue anterior ao de 2007/2008 (infecção prévia)?	
0. Não.	
1. Sim. Quantas vezes? _____ Especificar os anos: _____	
8. Não sabe informar	<input type="checkbox"/>
25. Outra (s) pessoa (s) da casa, excluindo a criança ou adolescente teve dengue em 2007/2008?	
0. Não	
1. Sim. Quantos? _____	<input type="checkbox"/>

26. Relatar como foi a evolução dos sintomas e a busca por assistência no episódio de dengue de 2007/2008 de acordo com o quadro abaixo.

Dia	Sintomas					Atendimento	Assistência
	Febre	Irritabilidade sonolência	Sangramento	Dor abdominal	Falta de ar	0. Não buscou 1. Ambulatório 2. Consultório 3. Tenda 4. Posto/ UPA 5. Internou	1. SUS/ Público 2. Plano de Saúde/ Privado 8. Não sabe informar 9. Não se aplica
1°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10°	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. A criança ou adolescente já tomou vacina contra febre amarela?

0. Não

1. Sim

8. Não sabe informar

28. Observação do cartão vacinal contra febre amarela:

0. Não apresentou cartão

1. Uma dose

2. Duas ou mais doses

3. Apresentou cartão, mas não consta essa vacina

29. Data da última dose contra febre amarela

____/____/____

9999- Não sabe o ano
99- Não sabe o dia ou o ano

CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO

30. Há quanto tempo mora nesta casa (mesmo endereço)?

88- Não sabe informar

anos

31. Quanto de cada um destes cômodos tem nesta casa?

00- Não tem nenhum

Quarto (s) Sala (s) Cozinha Banheiro(s)

32. Usa ar condicionado em casa?

0. Não

1. Sim

33. Qual desses reservatórios/utensílios domésticos você usa para armazenar água?

0. Não

1. Sim

poço

tanque

cisterna

tonel/ barril sem tampa

caixa- d'água sem tampa

tonel/ barril com tampa

caixa- d'água com tampa

piscina

pequenos recipientes (panelas, garrafas, frascos de vidro, jarros, etc)

34. Tem terreno baldio próximo/vizinhança (100 metros ou 100 passos)?

0. Não

1. Sim

8. Não sabe informar

35. Qual o estado do terreno baldio?

0. Limpo

1. Com mato/vegetação

2. Com lixo e mato

8. Não sabe informar

9. Não se aplica

36. Quais dos estabelecimentos abaixo existem na vizinhança (aproximadamente 100 metros ou 100 passos)?

0. Não

1. Sim

8. Não sabe informar

Ferro Velho

Casa fechada/ abandonada

Borracharia

CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO
(preenchido pelo entrevistador)

37. Condições internas do domicílio:

- 0. Mal cuidado (estrutura ruim, paredes descascadas, improvisadas, itens quebrados visíveis, pouca organização e limpeza)
- 1. Razoavelmente cuidado (estrutura ruim compensada pela boa organização e limpeza)
- 2. Visivelmente bem cuidado (estrutura interna em bom estado, pintura nova, ambiente visivelmente limpo e organizado)

38. Tem quintal, área externa de serviço, garagem, depósito ou jardim?

- 0. Não
- 1. Sim

39. Condições do quintal/jardim ou área externa:

- 0. Mal cuidado (presença de lixo/entulho, grama crescendo, pneus, garrafas, etc)
- 1. Razoavelmente cuidado (estrutura ruim compensada pela boa organização e limpeza)
- 2. Bem cuidado (não há lixo/entulho evidente, grama cortada, jardim bem conservado, etc)
- 9. Não se aplica

40. Condições de sombreamento do quintal, jardim ou área externa:

- 0. Pouca ou nenhuma sombra (<25%), sem árvores grandes, arbustos ou algo que funcione de toldo
- 1. Alguma sombra (>25% mas <50%)
- 2. Quintal com bastante sombra (>50%), com árvores grandes, camadas de arbustos com efeito de estufa.

Observações Complementares:

ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Fatores Associados à Ocorrência de Dengue Grave: da Assistência e Ambiente à Imunologia e Genética.

Eu, ----- fui convidado (a) a participar dessa pesquisa que tem como objetivo o estudo de características associadas à ocorrência de casos de dengue grave em crianças, através de questionários, consulta a prontuários e exames laboratoriais.

Esse estudo analisará amostra de sangue que será levada para o Laboratório de Imunologia Viral da Fundação Oswaldo Cruz. O sangue será coletado através de punção venosa por um técnico especializado utilizando material. Os possíveis riscos e desconfortos são aqueles relacionados à retirada de sangue para exames de rotina, como dor ou mancha roxa no local.

Declaro ter recebido informações a respeito deste estudo e autorizo os pesquisadores do projeto a coletar e analisar os dados e a coletar amostra do sangue do(s) meu(s) dependente(s) _____ e _____ para realização desta pesquisa. Caso meu(s) dependente(s) tenha(m) sido anteriormente internado(s) por dengue, autorizo também que acessem o(s) prontuário(s) médico(s) relativo(s) a essa(s) internação (ções).

Estou ciente de que o resultado do exame de sangue para a confirmação de dengue me será enviado pelos correios, de maneira confidencial. Todos os dados serão utilizados somente para pesquisa científica com sigilo absoluto da identidade de meu(s) dependente(s). Além disso, as conclusões do estudo serão encaminhadas para as autoridades públicas de saúde.

Sei que posso não concordar em participar do estudo, e que posso retirar o consentimento já dado em qualquer momento sem que isto em nada me prejudique.

Caso tenha alguma dúvida ou necessite de qualquer esclarecimento sobre o estudo você pode entrar em contato com os pesquisadores relacionados abaixo:

Claire Kubelka (Coordenadora do Projeto)
Laboratório de Imunologia Viral
Tel.: (21) 2562-1732
E-mail: pesquisadenguegrave@fiocruz.br

Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Pesquisas Clínica Evandro Chagas
Tel.: (21) 3865-9502 / 9554 / 9595

Assinatura -----

RG -----

Assinatura do pesquisador responsável

Data: -----

CSP

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

SECRETARIA DE
CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Rua Leopoldo Bulhões 1480
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (+55-21) 2598-2511
2598-2508
Telefax: (+55-21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
http://www.enp.fiocruz.br/csp

Rio de Janeiro, 12 de setembro de 2012.

Ilma Sra.

Dra. Gerusa Gibson:

Em nome do Conselho Editorial de **Cadernos de Saúde Pública**, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com Reinaldo Souza-Santos, Patrícia Brasil, Antonio Guilherme Pacheco, Oswaldo Cruz, Nildimar Honório, Claire Kubelka & Marília Carvalho, intitulado "*From Primary Care to Hospitalization: Clinical Warning Signs for Severe Dengue Fever in Children and Adolescents During an Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil*" foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,



EDITORES
EDITORS

Carlos E. A. Coimbra Jr.
Mario Vianna Vettore

EDITORES ASSOCIADOS
ASSOCIATE EDITORS

Maria Cristina Marino Calvo
Suely F. Deslandes
Gilberto Kac
Ronir Raggio Luiz
Paulo R. Menezes
Maria Teresa Anselmo Olinto
Michael Reichenheim
Vilma Sousa Santana
Iná S. Santos
Antônio Augusto Moura da Silva
Reinaldo Souza-Santos
Claudia Travassos
Lígia Maria Vieira da Silva
Guilherme Loureiro Werneck

EDITOR DE ARTIGOS DE REVISÃO
REVIEW EDITOR
Francisco I. Bastos

EDITORA DE RESENHAS
BOOK REVIEW EDITOR
Martha Cristina Nunes Moreira

EDITORES ASSISTENTES
ASSISTANT EDITORS
Leandro Carvalho
Marcia Pietrukowicz
Carolina Ribeiro

SECRETÁRIA EXECUTIVA
EXECUTIVE SECRETARY
Carla Alves

Carlos E. A. Coimbra Jr.

Editor

