

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Rayane Cupolillo Ferreira

O padrão etário na dinâmica temporal da dengue no Brasil

Rio de Janeiro

2016

Rayane Cupolillo Ferreira

O padrão etário na dinâmica temporal da dengue no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis.

Orientadora: Prof.^a Dra. Paula Mendes Luz.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Claudia Torres Codeço.

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

F383p Ferreira, Rayane Cupolillo
 O padrão etário na dinâmica temporal da dengue no Brasil. /
Rayane Cupolillo Ferreira. -- 2016.
 55 f. : tab. ; graf.

 Orientadora: Paula Mendes Luz.
 Coorientadora: Cláudia Torres Codeço.
 Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

 1. Dengue. 2. Dengue Grave. 3. Estudos de Séries
Temporais. 4. Vigilância Epidemiológica. 5. Sistemas de Alerta.
6. Incidência. I. Título.

CDD – 22.ed. – 614.5710981

Rayane Cupolillo Ferreira

O padrão etário na dinâmica temporal da dengue no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Transmissíveis.

Aprovada em: 16 de junho de 2016.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Patricia Brasil

Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Claudio José Struchiner

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Claudia Torres Codeço (Coorientadora)

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Paula Mendes Luz (Orientadora)

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

Dedico este trabalho à minha grande e querida família, por seu cuidado incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus amigos de turma do Programa de Pós-Graduação de Epidemiologia pela parceria e colaboração nos estudos em grupo, sempre muito produtivos e oportunos.

Aos queridos professores desta casa que muito contribuíram para o meu aprendizado e aperfeiçoamento em Epidemiologia.

Às minhas orientadoras, Paula e Claudia, pela paciência, dedicação e disponibilidade.

Aos funcionários da Biblioteca de Saúde Pública, SECA e Secretaria da Pós-Graduação em Epidemiologia pela disponibilidade na solução dos problemas inesperados.

Ao estímulo de minha querida Coordenadora da Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade - ENSP/FIOCRUZ, Regina Paiva, sem a qual não teria ingressado neste curso que concluo hoje.

À minha professora de Yoga, Atma, que me proporcionou confiança e tranquilidade nos últimos meses.

Aos amigos de longa data, que compreenderam minhas ausências.

Aos meus queridos e melhores companheiros de trabalho, Ana Luiza, Julia, Marcos Vinicius e Marcio Henrique, pelo apoio e incentivo à conclusão de mais esta importante etapa acadêmica.

Ao meu pai, Coraci, à minha mãe Shirley, ao meu irmão Giovanni, ao meu marido Rodrigo, à minha avó Irene e aos meus dindinhos Carolina e Luiz, pelo o apoio incondicional, de sempre, em todos os desafios a que nos propomos enfrentar; pelo carinho, dedicação e cuidado dispensados a mim, principalmente nos momentos mais difíceis.

À minha pequena e divertida filhote Kyra, pela horas de descontração e carinho.

A todas as pessoas que passaram pela minha vida e deixaram um pouquinho de si em mim para que eu me tornasse hoje quem eu sou.

Ofereço toda a minha gratidão a cada um de vocês.

De modo suave, você pode sacudir o mundo.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Dengue é uma doença viral provocada por quatro sorotipos de arbovírus e transmitida aos seres humanos por mosquitos do gênero *Aedes*. A dispersão geográfica dos vetores e dos vírus levou a uma reemergência global deste agravo, com destaque para as epidemias e o aparecimento de formas graves nos últimos anos. Se, por um lado, as recentes publicações revelam baixo impacto nas estratégias de controle vetorial para dengue, por outro lado, houve grande expectativa com o lançamento de vacinas para a prevenção da doença. Em vários países onde a ocorrência de dengue é relevante, a distribuição dos casos por faixa etária não é homogênea, levantando dúvidas sobre quais os fatores interferem na dinâmica da incidência de dengue segundo a idade. Objetivo: Caracterizar o padrão de incidência de dengue e dengue grave ao longo do tempo segundo a faixa etária no período de 2007 a 2012 nas capitais estaduais brasileira. Métodos: Foi realizada a seleção das capitais com maior taxa de incidência entre as séries de dengue e dengue grave por faixa etária em cada região do país para prosseguimento da pesquisa, totalizando a análise estatística de 4 capitais, referentes a suas respectivas regiões: Rio Branco (Região Norte), Aracaju (Região Nordeste), Cuiabá (Região Centro-Oeste) e Vitória (Região Sudeste). Seguiu-se a regressão das curvas de incidência de dengue e dengue grave, segundo faixa etária ao longo do tempo, utilizando Modelos Lineares Generalizados com distribuição de probabilidade de Poisson. Resultados e Discussão: Em função da análise exploratória das séries, foram construídos dois modelos de Poisson que incluíram como variáveis dependentes um termo autorregressivo, o grupo etário (<15 e ≥ 15 anos) e o tempo; no segundo modelo de Poisson, incluiu-se ainda um termo de interação entre o grupo etário e o tempo. Nos casos de dengue, em Rio Branco, Aracaju e Vitória, o grupo etário ≥ 15 anos apresentou uma taxa de incidência significativamente maior que aquela observada entre os que tinham <15 anos. Nos casos de dengue grave, a razão de taxas de incidência se inverte sugerindo que ter ≥ 15 anos seria um fator protetor para a incidência de dengue grave, entretanto, este resultado alcançou significância estatística apenas para a capital Aracaju, no modelo mais simples. Conclusão: Há maior ocorrência de dengue entre os indivíduos com 15 anos ou mais quando comparados com o grupo de idade inferior, em 3 das 4 capitais (Rio Branco, Aracaju e Vitória). Adicionalmente, como a presença do termo de interação dos grupos etários ao longo do tempo foi significativa para as 4 capitais estudadas (Rio Branco, Aracaju e Cuiabá), sugerimos que, possa estar ocorrendo um deslocamento do padrão etário nas taxas de incidência de dengue no período observado. Além disso, não há diferenças significativas entre as curvas de incidência de dengue grave em Rio Branco, Cuiabá e Vitória para as diferentes faixas etárias no período observado, com exceção de Aracaju, cujas curvas de incidência foram significativamente diferentes para os grupos etários em questão com maior expressão de dengue grave entre os menores de 15 anos.

Palavras-chave: Dengue. Dengue grave. Séries temporais. Vigilância epidemiológica. Sistemas de alerta.

ABSTRACT

Dengue is a viral disease caused by 4 serotypes of arbovirus and transmitted to humans by *Aedes* mosquitoes. The geographical dispersion of these vectors and viruses has led to a global resurgence of this disease, with the occurrence of epidemics and the appearance of severe forms in the last years. Prior studies have shown that vector control can have only limited impact on dengue incidence. We currently have 2 vaccines available to prevent dengue and there is great expectation with the application of these vaccines on a large scale. In several countries where the incidence of dengue is relevant, the distribution of cases by age group is not homogeneous, raising questions about which factors influence the dynamics of dengue incidence according to age. Objective: To characterize the pattern of the incidence of dengue and severe dengue over time according to age group from 2007 to 2012 in the Brazilian state capitals. Methods: Brazilian capitals with highest incidence rate of dengue and severe dengue by age group in each region of the country were selected for further research, totaling the statistical analysis of 4 capitals, referring to their respective regions: Rio Branco (North Region), Aracaju (Northeast), Cuiabá (Midwest Region) and Vitória (Southeast). The incidence rate of dengue and severe dengue, according to age over time, were modeled using Generalized Linear Models with Poisson probability distribution. Results and Discussion: Descriptive statistics guided the creation of two models that included an autoregressive term, age group and time as explanatory variables. The second model included also an interaction term of age group and time. In cases of dengue in Rio Branco, Aracaju and Vitoria, the age group ≥ 15 years had a incidence rate that was significantly higher than that observed among those who were < 15 years. In cases of severe dengue, the incidence rate ratio is reversed suggesting that having ≥ 15 years was a protective factor for the incidence of severe dengue. However, this result reached statistical significance only for the capital Aracaju, in the simplest model. Conclusion: There is higher incidence of dengue among individuals aged 15 years or more when compared with the younger group in 3 of the 4 capitals (Rio Branco, Aracaju and Vitória). In addition, the presence of the interaction term of the age groups was statistical significantly for the 4 studied capitals (Rio Branco, Aracaju and Cuiabá). We suggest may be experiencing a shift in the age pattern in dengue incidence rates period observed. No significant differences between were found for severe dengue incidence curves in Rio Branco, Cuiabá and Vitoria for the different age groups in the observed period, except for Aracaju, whose incidence curves were significantly different for age groups, showing most severe dengue expression among children under 15 years.

Keywords: Dengue. Severe Dengue. Time Series Analysis. Epidemiological Surveillance. Reminder Systems.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Série História de dengue nas regiões do Brasil de 1986-2003. Fonte: Ministério da Saúde, 2005	14
Figura 2 -	Nova classificação proposta pela OMS. Fonte: OMS, 2009	17
Figura 3 -	Classificação de risco proposta pelo MS, 2009. Fonte: Ministério da Saúde, 2009	18
Gráfico 1 -	Séries temporais de dengue nas capitais brasileiras entre 2007 e 2012	29
Gráfico 2 -	Séries temporais de dengue grave nas capitais brasileiras entre 2007 e 2012	30
Gráfico 3 -	Resultados referentes a série de casos de dengue em Rio Branco	33
Gráfico 4 -	Resultados referentes a série de casos de dengue grave em Rio Branco	35
Gráfico 5 -	Resultados referentes a série de casos de dengue em Aracaju	37
Gráfico 6 -	Resultados referentes a série de casos de dengue grave em Aracaju ..	39
Gráfico 7 -	Resultados referentes a série de casos de dengue em Cuiabá	41
Gráfico 8 -	Resultados referentes a série de casos de dengue grave em Cuiabá ...	43
Gráfico 9 -	Resultados referentes a série de casos de dengue em Vitória	45
Gráfico 10 -	Resultados referentes a série de casos de dengue grave Vitória	47
Tabela 1 -	Tabela com Razões de Taxas de Incidência	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	Critérios de Informação de Akaike
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CYD-TDV	Vacina recombinante contra Dengue desenvolvida pela Sanofi- Pasteur
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Dengue Clássica
DCC	Dengue com Complicações
DENV	Vírus da Dengue
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNAc	Ácido desoxirribonucleico complementar
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
OMS	Organização Mundial da Saúde
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TABNET	Sistema de tabulação do DATASUS
TDR	<i>Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases</i>
VIH/SIDA	Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Humana
WRAIR	<i>Walter Reed Army of Institute Research</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL	24
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICOS	24
3	MÉTODOS	25
3.1	INDICADORES	25
3.2	DEFINIÇÃO DAS FAIXAS ETÁRIAS	25
3.3	DEFINIÇÃO DE DENGUE GRAVE	25
3.4	DEFINIÇÃO DE TAXA DE INCIDÊNCIA DE DENGUE	26
3.5	DEFINIÇÃO DE TAXA DE INCIDÊNCIA DE DENGUE GRAVE	26
3.6	FONTE DE DADOS	26
3.7	ANÁLISE DOS DADOS	26
3.8	ASPECTOS ÉTICOS	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1	ANÁLISE EXPLORATÓRIA	28
4.2	MODELAGEM ESTATÍSTICA POR CAPITAL	31
4.2.1	Rio Branco	32
4.2.2	Aracaju	36
4.2.3	Cuiabá	40
4.2.4	Vitória	44
4.3	MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO	48
5	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença viral provocada por quatro sorotipos de flavivírus (DENV-1, 2, 3 e 4) e transmitida aos seres humanos por mosquitos do gênero *Aedes*. A espécie *Ae. aegypti* é a mais importante na transmissão da doença no Brasil, enquanto que *Aedes albopictus*, já presente nas Américas, com dispersão confirmada no Brasil, é o vetor de manutenção da dengue na Ásia, sem que, até o momento, esteja associado à transmissão da dengue nas Américas. Seu período de incubação varia de 3 a 14 dias, com média de 4 a 17 dias (GUBLER, 1998). O período de transmissibilidade compreende dois ciclos: um intrínseco, que ocorre no homem, e outro extrínseco, que ocorre no vetor. Quando o vírus da dengue circulante no hospedeiro humano em viremia (geralmente um dia antes do aparecimento da febre até o 6º dia da doença) é ingerido pela fêmea do mosquito durante o repasto, o vírus infecta células do epitélio do estômago do inseto, espalhando-se depois sistemicamente por um período de 7 a 10 dias (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015). Segue-se a esse período, a transmissão para humanos durante futuros repastos visto que a fêmea do mosquito permanece infectante até o final da sua vida, de 6 a 8 semanas. O período de incubação extrínseco é influenciado por fatores ambientais, particularmente a temperatura (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015).

O estudo da fisiopatologia da dengue reconhece que a infecção por cada sorotipo é capaz de induzir imunidade prolongada sorotipo-específica (BHATT et al., 2013). No entanto, a infecção por qualquer um dos quatro sorotipos pode produzir um espectro de doença que varia desde uma síndrome febril leve não especificada a formas graves da doença, como a dengue hemorrágica, que muitas vezes pode ser fatal (GUBLER, 1998). Essa variação pode ser explicada pelo fenômeno de amplificação imune, que ocorre por formação de complexos imunes resultantes da presença de anticorpos para um dos sorotipos de dengue, em indivíduos infectados por um novo sorotipo, levando a manifestações mais graves da doença (TEIXEIRA et al., 2013) (FERREIRA, 2012).

A suscetibilidade ao vírus da dengue é universal, sucedendo-se à infecção, uma imunidade potencialmente duradoura para um mesmo sorotipo e imunidade transitória para os demais sorotipos variável de 3 meses a 2 anos (HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016). A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser: 1- Primária, ocorrendo em pessoas não expostas anteriormente ao flavivírus, cujo título dos anticorpos se eleva lentamente; 2- Secundária, em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que

tiveram infecção prévia por algum DENV (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015).

Alguns fatores de risco individuais determinam a gravidade da doença e incluem idade, etnicidade e, possivelmente, comorbidades como asma brônquica, diabetes mellitus e anemia falciforme, além da infecção secundária (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015). Crianças menores também parecem ser menos competentes que adultos para compensar o extravasamento capilar e estão conseqüentemente em maior risco de desenvolver formas mais graves (HALSTEAD, 2005). A dengue grave é também regularmente observada durante infecção primária em bebês nascidos de mães imunes à dengue, corroborando a hipótese de que anticorpos de origem materna possam desempenhar um papel importante na patogênese da dengue em indivíduos até os 2 anos. Além disso, outros estudos sugerem que fatores como a carga viral e respostas imunitárias genéticas como a permeabilidade vascular aumentada devem ser consideradas na infecção e evolução dos quadros de dengue em crianças (SIMMONS et al., 2007) (HALSTEAD, 2005).

Na análise de fatores determinantes para a ocorrência da doença, destacam-se alguns fatores, dentre outros: 1) mudanças demográficas, incluindo o crescimento da população e a transição demográfica experimentada em vários países tropicais; 2) o aumento do tamanho da população urbana e da densidade devido à migração rural-urbana 3) transporte moderno com o aumento da circulação de pessoas, mercadorias, animais, vetores e agentes patogênicos e 4) mudanças nas políticas de saúde pública e infraestrutura (FERREIRA, 2012).

Relatada em nove países durante a década de 50, a dengue é hoje um problema de saúde pública em mais de 100 países. A dispersão geográfica dos vetores e dos vírus levou a uma reemergência global deste agravo, com destaque para as epidemias e o aparecimento de formas graves nos últimos 25 anos (BHATT et al., 2013) (FERREIRA, 2012). Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), todos os anos, surgem casos graves na ordem de centenas de milhares, destacando-se 20.000 mortes e 264 anos de vida perdidos ajustados por incapacidade por milhão de habitantes por ano a um custo estimado de 514 a 1394 dólares por caso que necessite de atendimento ambulatorial e internação hospitalar. Os verdadeiros números são provavelmente muito piores, uma vez que existe acentuada subnotificação e inadequada classificação dos casos de dengue em cada país.

Em algumas das áreas mais incidentes, a dengue pode causar tanto ou maior sofrimento humano que outras doenças; como é o caso da América Latina e do Caribe durante a década de 1990, cuja carga de doença provocada por dengue foi semelhante ao de agravos

historicamente preocupantes como a meningite, a hepatite, a malária e a tuberculose, além das doenças típicas da infância, como a poliomielite, o sarampo, a coqueluche, a difteria e o tétano. Já no Sudeste da Ásia, o ônus da doença foi comparável com o da meningite, tendo o dobro da carga de doença da hepatite e um terço da carga de VIH / SIDA (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2012).

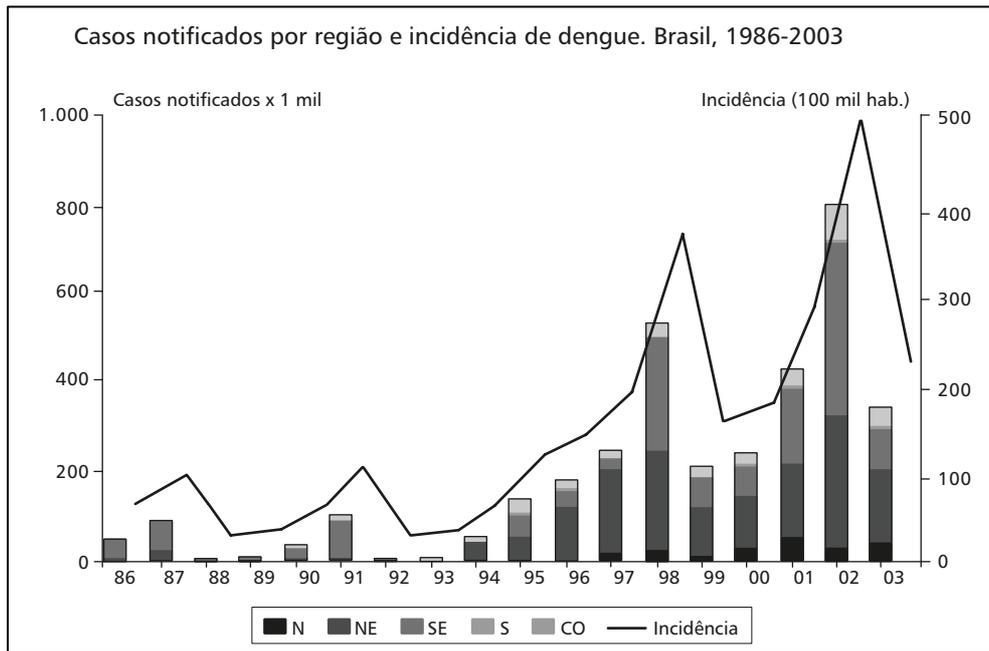
Diante desta epidemia global de dengue, com custos humanos e econômicos cada vez mais alarmantes, a OMS propõe um grande esforço internacional para reduzir a morbimortalidade do agravo.

Dengue no Brasil

A grande atividade do DENV no continente americano e a reinfestação do Brasil pelo *Aedes aegypti* em 1977 contribuíram para a reintrodução deste agravo no país durante a década de 1980. Relatos dão conta de um surto de dengue causado por DENV-1 e DENV-4 (1981- 1982) ocorrido na cidade de Boa Vista, no estado de Roraima, na Amazônia, próxima à fronteira com a Venezuela. Este surto foi contido por medidas de controle de vetores locais e nenhuma atividade de dengue foi relatada pelos quatro anos seguintes (NOGUEIRA; DE ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007) (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015).

Somente depois de 1986, com a introdução do vírus DENV-1 no estado do Rio de Janeiro, as infecções de dengue tornaram-se um problema nacional de saúde pública. Dificuldades na aplicação de programas de controle de vetores em grande comunidades urbanas resultou na rápida propagação do vírus com a apresentação de epidemias explosivas em vários estados brasileiros. A situação se agravou em 1990, com a chegada do DENV-2, também no estado do Rio de Janeiro, com propagação subsequente para outras regiões do país, cujas apresentações clínicas evidenciaram formas mais graves e os primeiros casos fatais. Ausente das Américas por quase 15 anos, o DENV-3 foi reintroduzido em 1994, atingindo o Brasil em 2000 onde causou uma epidemia generalizada de dengue grave no verão de 2001-2002 (NOGUEIRA; DE ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007) (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015).

Figura 1: Série História de dengue nas regiões do Brasil de 1986-2003. Fonte: Ministério da Saúde, 2005.



Com clima predominantemente tropical, úmido e seco, com altas temperaturas, alta umidade e variações sazonais da chuva, no Brasil, há intensa reprodução e sobrevivência do mosquito *Ae. Aegypti*, principal vetor da transmissão da doença (TEIXEIRA et al., 2013). A reintrodução do vetor no país durante um período em que a vigilância entomológica e a estrutura para combater o vetor eram quase inexistentes, permitiu uma expansão territorial sem controle (TEIXEIRA et al., 2009).

Segundo a OMS, nos últimos anos, o Brasil se tornou o país com mais casos de dengue no mundo, destacando-se em primeiro lugar no ranking internacional, com 3.724.256 de casos relatados de 2000 a 2005. Assim como em outros países das Américas, atualmente, os quatro sorotipos de dengue circulam no Brasil concomitantemente. Esta situação representa um importante fator de risco para a ocorrência de umas das formas clínicas mais graves da doença. (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015) (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), [s.d.]).

Embora a ocorrência de dengue no Brasil revele algumas peculiaridades, desde os anos 50, aspectos importantes do seu perfil epidemiológico têm evoluído de uma forma semelhante à do Sudeste Asiático, região conhecida como mais afetada pela doença até a década de 90. A magnitude das epidemias com duração de dois anos, seguidas de uma redução na incidência durante os dois anos seguintes, e a maior intensidade de transmissão durante os meses quentes e chuvosos do ano tem seguido o mesmo padrão asiático (TEIXEIRA et al., 2009).

A dengue no Brasil, tanto em sua forma clássica como na forma hemorrágica, apresenta-se em maior proporção em adultos, e o contrário é observado nas epidemias asiáticas. Outra diferença entre as duas regiões do mundo é ocorrência da forma grave: no sudeste da Ásia, ocorrem relativamente mais casos de febre hemorrágica, enquanto que no continente americano há menor incidência desta forma da doença (L'AZOU et al., 2016).

Uma característica relevante na população brasileira pode ter relação com a menor proporção de casos da forma hemorrágica: o grande contingente descendente africano da população brasileira, amplificado pelo alto grau de miscigenação racial em várias regiões do país, tem sido citada como uma explicação para o menor risco observado de dengue hemorrágica no Brasil, mesmo com uma alta taxa de hiperendemicidade dos sorotipos do vírus da dengue. Algumas séries de casos têm demonstrado uma maior frequência de formas graves de dengue em descendentes europeus (TEIXEIRA et al., 2009).

A possibilidade de crescimento nos casos de dengue hemorrágica tornou-se objeto de preocupação, especialmente, para as autoridades de saúde, devido às grandes dificuldades encontradas no controle das epidemias e na necessidade de implementação e expansão dos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento de pacientes com dengue. (DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA, 2015).

Classificação da Dengue

Sabe-se que a dengue tem um amplo espectro de apresentações clínicas, com evolução clínica e desfecho, muitas vezes imprevisíveis. Embora a maioria dos pacientes se recupere após um curso clínico auto-limitante e sem gravidade, alguns casos evoluem com sintomas graves, os quais estão intimamente relacionados às consequências do extravasamento de plasma, na presença ou ausência de sangramentos. É difícil prever ou definir quais casos progredirão para doença grave, no entanto, o estabelecimento do tratamento adequado em tempo oportuno pode evitar que tais pacientes desenvolvam quadros clínicos mais graves. (WORLD HEALTH ORGANIZATION AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2009)

No empenho em diferenciar os quadros de dengue para melhor investigação do agravo e proposição da padronização do acompanhamento clínico, a OMS, em 1997, agrupou as infecções sintomáticas pelo vírus de dengue em três categorias: febre indiferenciada, dengue clássica e dengue hemorrágica. A dengue hemorrágica foi classificada em quatro graus de gravidade segundo marcadores laboratoriais, com graus III e IV sendo definidos

como a síndrome do choque da dengue, mais grave manifestação da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).

O Ministério da Saúde do Brasil incluiu, em 2000, uma classificação adicional designada “dengue com complicações”, cuja descrição se tornou obrigatória a partir de 2007 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, o SINAN. Os casos de dengue com complicações se referem àqueles cuja evolução clínica não se enquadra adequadamente nos critérios para dengue hemorrágica na classificação da OMS proposta em 1997 (MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIRETORIA TÉCNICA DE GESTÃO, 2013) (GERUSA BELO GIBSON DOS SANTOS, 2012).

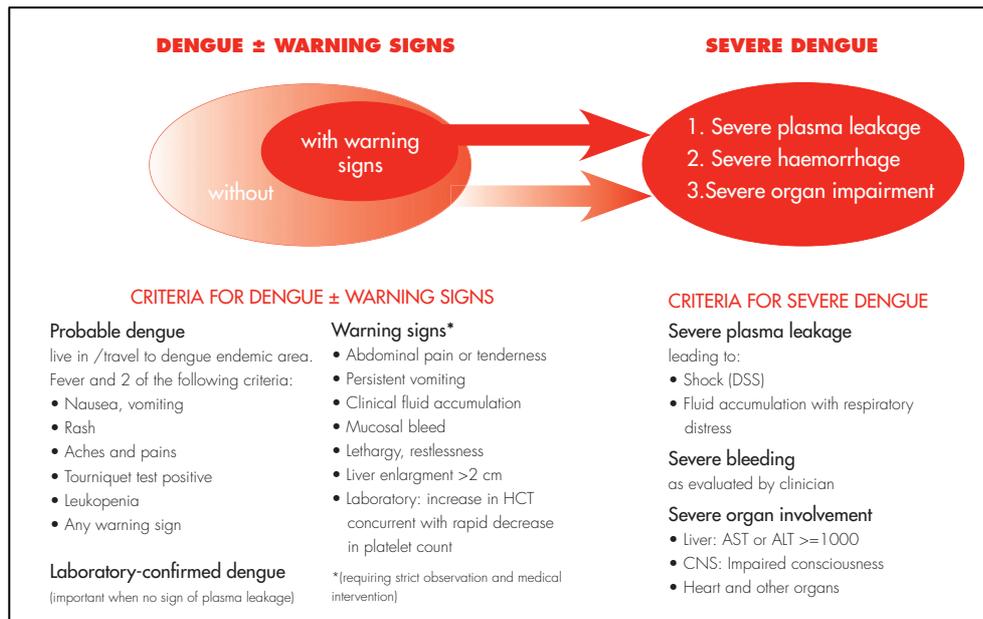
Ademais, com o crescimento e disseminação da doença, vêm ocorrendo muitos relatos de dificuldades na utilização desta classificação, particularmente nas manifestações de sintomas graves que não preenchem os rigorosos critérios de dengue hemorrágica. Tal particularidade levou à reconsideração desta categorização, embora a nomenclatura adotada continue a ser amplamente utilizada. (WORLD HEALTH ORGANIZATION AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2009)

Os resultados de um estudo multicêntrico realizado em cooperação entre OMS e o programa TDR (*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*) confirmaram que, usando um conjunto de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, nota-se uma clara diferença entre os pacientes com dengue grave e aqueles com dengue não grave. Todavia, por razões práticas, era desejável dividir o grande grupo de pacientes com dengue não grave em dois subgrupos – pacientes com sinais de alerta e aqueles sem sinais de alerta. Ficaram assim definidos como sinais clínico-laboratoriais indicativos de maior probabilidade de evolução clínica grave, os sinais de alerta: dor abdominal, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos no corpo, sangramentos em mucosas, sonolência/irritabilidade, aumento da hepatimetria > 2 cm, aumento do hematócrito concomitante com redução abrupta da contagem de plaquetas. Ressalta-se que até mesmo pacientes com dengue sem sinais de alerta poderão desenvolver dengue grave. Para definição de dengue grave destacam-se os seguintes critérios: extravasamento plasmático grave (choque ou acúmulo de líquidos associado a dificuldade respiratória), hemorragia grave, grave comprometimento de órgãos e sistemas como o fígado (aumento das enzimas hepáticas ≥ 1000), sistema nervoso central (confusão mental), coração e outros órgãos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2009)

Apesar de evolução e desfecho do quadro de dengue serem frequentemente imprevisíveis, a classificação em níveis de gravidade tem um grande potencial para o uso

prático na decisão sobre onde e com que intensidade o paciente deve ser acompanhado e tratado (o que é particularmente útil em situações de surtos). (WORLD HEALTH ORGANIZATION AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2009)

Figura 2: Nova classificação proposta pela OMS. Fonte: OMS, 2009.

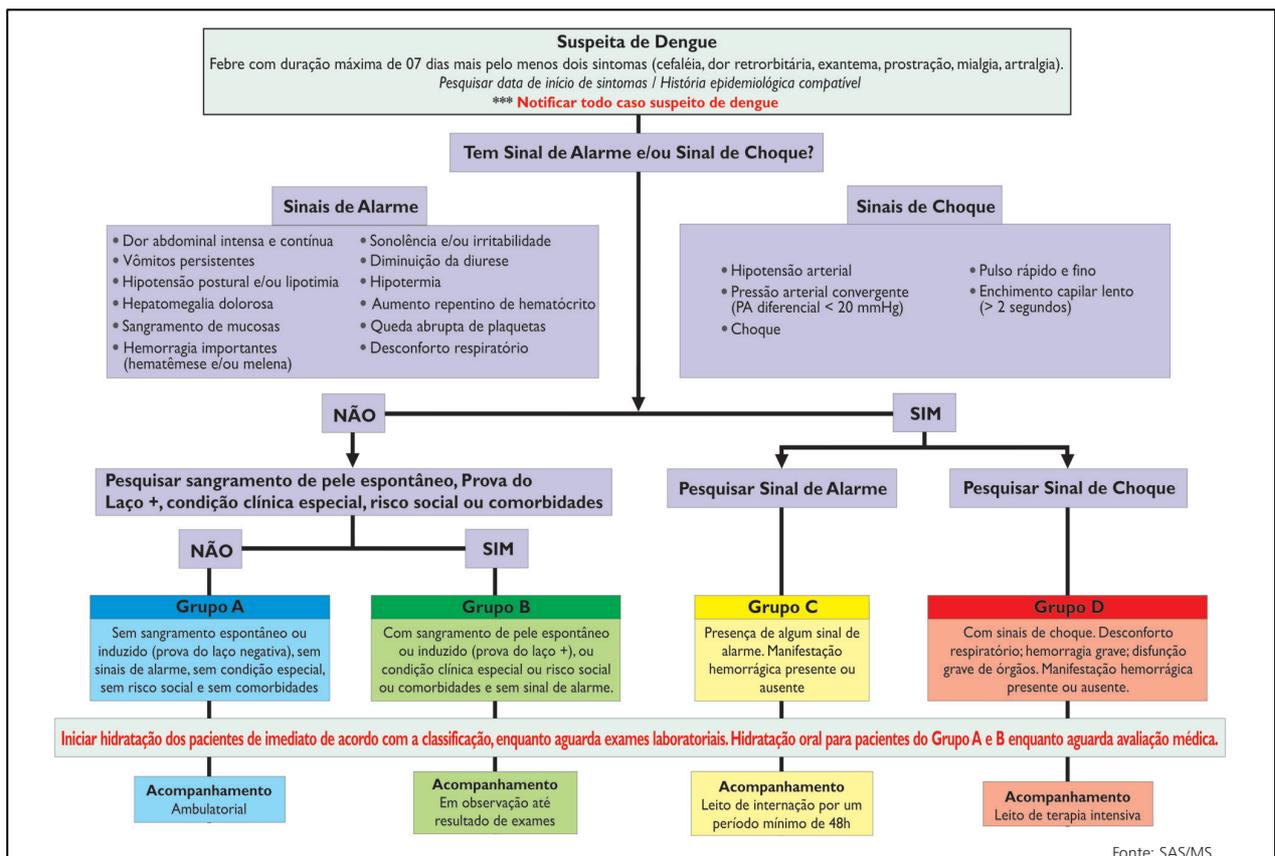


O Ministério da Saúde do Brasil adota, desde 2002, um protocolo de classificação de risco que valoriza a abordagem clínico-evolutiva, de acordo com a presença de manifestações de gravidade, com o estadiamento em 4 grupos (A, B, C e D), associado a sistematização da assistência. Esse conceito considera que na prática clínica, primordialmente o paciente deve ser avaliado e tratado em conformidade ao estágio clínico e à gravidade, independente da classificação epidemiológica que será feita, posteriormente, e na maioria das vezes, de forma retrospectiva. A solução para redução da letalidade no atual cenário brasileiro parece não estar relacionada à qualidade do protocolo, e sim, ao não seguimento das atuais diretrizes. Segundo o relatório de investigação de óbitos por dengue de 2010 apontado em publicação do Ministério da Saúde, “aspectos relacionados à organização dos serviços, tais como baixa participação da atenção primária como porta preferencial do sistema, a procura de atendimento em mais de duas unidades de saúde e o não reconhecimento dos sinais de alarme, parecem ser determinantes para a ocorrência dos óbitos”. (MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIRETORIA TÉCNICA DE GESTÃO,

2013)

Em estudo publicado em 2015, um grupo de pesquisadores investigou quais sintomas clínicos e sinais laboratoriais estariam mais associados à evolução para o quadro de dengue grave em crianças hospitalizadas no município do Rio de Janeiro. Esse apontou que: letargia, distensão abdominal e derrame pleural foram os sintomas com maior precisão de diagnóstico; por outro lado: sangramento, hemorragia grave, hemoconcentração e trombocitopenia não foram associados com a gravidade dos casos, e demonstraram que a ausência de hemoconcentração não implica em ausência de extravasamento de plasma. Os autores concluíram que os resultados relacionados à letargia e derrame pleural foram bastante consistentes com os sinais de alerta sugeridos pela nova classificação da OMS (PONE et al., 2016).

Figura 3: Classificação de risco proposta pelo MS, 2009. Fonte: Ministério da Saúde, 2009.



Para fins de investigação epidemiológica, de 2007 a 2014, as fichas de notificação do SINAN incluíam as seguintes classificações finais para os casos de dengue: Dengue Clássico (DC); Dengue com Complicações (DCC); Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e Síndrome do Choque da Dengue (SCD). Contudo, a partir de 2015, o SINAN passou a utilizar a nomenclatura classificatória, conforme sugestão da OMS, para os casos de dengue, a seguir descrita: Dengue; Dengue com sinais de alarme e Dengue Grave.

Monitoramento: Sistemas de Alerta e Vigilância

Com o objetivo de melhorar o controle e o tratamento desta afecção viral, as características clínicas e epidemiológicas peculiares da dengue no Brasil têm suscitado o interesse em pesquisas no âmbito nacional e internacional. Até que uma vacina ou medicamento para dengue esteja amplamente disponível e utilizada em larga escala no país, as operações de controle de vetores que eliminam os mosquitos adultos e suas larvas, continuam a ser o principal método para conter a transmissão da dengue. Ademais, o controle de vetores necessita do investimento intensivo de recursos e mão de obra, o que representa um grande encargo econômico em países com recursos limitados (HII et al., 2012). Por outro lado, as estratégias de controle vetorial mostraram-se pouco impactantes, comprometendo a elaboração e manutenção de recomendações adequadas e eficazes (BOWMAN; DONEGAN; MCCALL, 2016).

Enquanto a expansão geográfica da dengue e seu vetor são evidentes, o verdadeiro peso da doença é subestimado devido a restrições inerentes aos sistemas de vigilância em saúde pública e aos desafios específicos para dengue. A falta de uniformidade na definição de casos de dengue, no diagnóstico de apuração, na capacidade dos laboratórios, bem como a diversidade das práticas de saúde pública em cada país, afeta a validade da evidência gerada por sistemas de vigilância da dengue. A maioria dos casos de dengue apresenta-se assintomática ou com sintomas leves, assim sendo, estes indivíduos nem sempre procuram por atendimento médico. Consequentemente, o número real de casos da doença é subnotificado e a carga da doença é substancialmente subestimada (LUZ; GRINSZTEJN; GALVANI, 2009).

Nesse contexto, um sistema de alerta precoce é uma ferramenta essencial para a preparação pré-epidemia e a eficácia do controle da dengue. Nas últimas décadas, as variáveis meteorológicas, como temperatura e precipitação têm sido amplamente estudadas por seu

potencial como ferramentas de alerta precoce para afastar doenças infecciosas relacionadas ao clima (HII et al., 2012).

Limiars de temperatura máxima e umidade relativa do ar tem sido utilizados em modelos preditivos com precisão, permitindo o desenvolvimento de estratégias baseadas em uma classificação de risco de surto de dengue. As autoridades de saúde de Nova Caledônia, como relatado por Descloux e colaboradores, já implementaram esses modelos em seu novo processo de tomada de decisão em combinação com os dados de vigilância entomológica, clínica e laboratorial. Este trabalho fornece um exemplo da utilidade prática de projetos de pesquisa operacionais nas áreas de saúde pública e reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para a compreensão e tratamento de doenças transmitidas por vetores (DESCLOUX et al., 2012).

Assim como realizado em artigo publicado em Nova Caledônia, em Cingapura, modelos com base no aumento da temperatura ambiente como um indicador do aumento de casos de dengue vêm sendo utilizados nos últimos anos. Durante os períodos com temperaturas médias acima 27,8° C, a unidade nacional de controle de vetores de Cingapura aumenta as operações de vigilância e os agentes de controle da comunidade são estimulados a aumentar os esforços para reduzir os habitats de reprodução de mosquitos nas áreas residenciais relevantes. No entanto, uma ferramenta mais abrangente de previsão é necessária para obter informações mais precisas sobre a correlação entre o risco de epidemia de dengue e condições climáticas favoráveis para os mosquitos, para que os esforços de controle da dengue no país possam ser mais eficazes (HII et al., 2012).

De acordo com os autores do estudo em questão, um sistema de alerta precoce baseado no clima/tempo poderia beneficiar a vigilância e o controle de vetores de várias maneiras. A existência desse sistema possibilita o aumento e direcionamento dos esforços de controle para reduzir o tamanho de um surto em tempo real, o que por sua vez diminui a transmissão da doença, reduzindo a carga de saúde e os custos operacionais envolvidos durante o surto. Uma previsão de maior precisão minimiza o uso de recursos e impede as ações de controle de vetores desnecessários. Embora as mudanças a longo prazo sejam inevitáveis devido à dinâmica de transmissão da doença e das mudanças de político-administrativas relevantes, os erros de previsão podem ser minimizados por meio do ajuste apropriado do modelo. Portanto, o investimento no conhecimento dos fatores que influenciam os padrões de distribuição da dengue é essencial para a alimentação desses sistemas, mantendo a estimativa próxima da ocorrência real de casos (HII et al., 2012).

Vacinação contra Dengue

Se, por um lado, as recentes publicações revelam baixo impacto nas estratégias de controle vetorial para dengue (BOWMAN; DONEGAN; MCCALL, 2016), por outro lado, houve grande expectativa com o lançamento de vacinas para a prevenção da doença.

Por meio da tecnologia de DNA recombinante, houve um aparecimento de vacinas quiméricas para vários vírus nos últimos anos, incluindo as para DENV. A vacina quimérica para a dengue é composta de fragmentos de DNA complementar que codificam proteínas virais de todos os quatro sorotipos do DENV inseridos no DNAc da vacina de febre amarela. Algumas destas são candidatas a vacinas contra dengue e estão em fase de testes (DA COSTA et al., 2014).

Atualmente, temos disponíveis 2 vacinas tetravalentes de vírus atenuado em fases mais avançadas de experimentação: a primeira foi desenvolvida pelo Walter Reed Army of Institute Research (WRAIR) em colaboração com GlaxoSmithKline vacinas; a segunda, uma vacina recombinante quimérica de febre amarela e dengue, foi desenvolvida pela Sanofi-Pasteur a partir de quatro linhagens recombinantes de DENV, chamada de CYD-TDV (DA COSTA et al., 2014). O composto CYD-TDV é o primeiro a chegar às fases finais de testes em humanos em diferentes regiões do mundo e já conta com algumas definições para a sua aplicação.

Os resultados derivados de ensaios clínicos da vacina CYD-TDV publicados até o momento têm fornecido informações bastante úteis sobre a epidemiologia e a imunidade contra a infecção por dengue. Ao mesmo tempo, tais estudos têm levantado muitos questionamentos e mostraram uma variedade de lacunas para a compreensão da resposta imune contra esse vírus, especialmente no que tange as diferenças de impacto em faixas etárias específicas (HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016)(WILDER-SMITH; MASSAD, 2016)(GESSNER; WILDER-SMITH, 2016)(ROTHMAN; ENNIS, 2016). Dentre as principais conclusões acerca desta vacina, destacam-se: a) a eficácia satisfatória contra infecções pelo DENV 3 e 4, com menor eficácia contra a infecção pelo DENV 1 e praticamente ausência de proteção contra a infecção pelo DENV 2 (HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016)(WILDER-SMITH; MASSAD, 2016); b) a menor eficácia em indivíduos soronegativos para dengue ao início da vacinação (DA COSTA et al., 2014)(HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016); c) a proteção satisfatória contra hospitalização e formas graves de dengue, em 25 meses de acompanhamento (DA COSTA et al., 2014)(HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016); e d) o aumento da hospitalização por dengue no terceiro ano pós-vacinação de

crianças abaixo dos nove anos de idade (HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016)(WILDER-SMITH; MASSAD, 2016).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu o registro de liberação para a utilização da vacina CYD-TDV entre indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade, em dezembro de 2015. A vacina, até o momento, estará disponível no país apenas para o mercado privado.

O padrão etário

Em vários países onde a ocorrência de dengue é relevante, a distribuição dos casos por faixa etária não é homogênea. As verdadeiras razões para essa diferença nas taxas de incidência por idade são desconhecidas, mas podem incluir taxas de exposição diferentes ou outros fatores de risco comportamentais, que variam com a idade (NAISH et al., 2014) (GUHA-SAPIR; SCHIMMER, 2005).

Como mencionado anteriormente, comparativamente ao sudeste asiático, no Brasil, a maior incidência de dengue, febre hemorrágica da dengue e infecção pelo vírus da dengue, mesmo clinicamente inaparente, foi sempre maior em adultos. Por outro lado, no sudeste da Ásia a dengue é uma doença predominantemente da infância (KARYANTI et al., 2014). Ainda assim, na epidemia que explodiu no verão de 2008, no Rio de Janeiro, segunda maior cidade do Brasil, houve um súbito aumento na incidência entre os indivíduos com idade inferior a 15 anos, tanto para a dengue quanto para a dengue hemorrágica (TEIXEIRA et al., 2009). Um ano antes, em 2007, houve inversão do padrão etário habitual brasileiro, ocorrendo mais de 53% dos casos de Dengue Hemorrágica em crianças com menos de 15 anos (TEIXEIRA et al., 2009). Entretanto, este deslocamento do padrão etário já vinha ocorrendo, em menor escala, em internações pela forma hemorrágica, especificamente no nordeste (TEIXEIRA et al., 2008).

Nos últimos anos, o crescente número de hospitalizações e mortes entre as crianças tem evocado a atenção. Por ter diversas apresentações clínicas e desfechos, muitas vezes imprevisíveis, os indivíduos infectados apresentam-se com uma gama de sintomas clínicos que varia de acordo com a severidade da doença e a faixa etária (MACEDO et al., 2014).

Teixeira e colaboradores ressaltam que durante a década de 1990, no país, circularam predominantemente os vírus DEN-2 e DEN-1 entre os indivíduos com mais de 15 anos, sugerindo que parcelas significativas da população adulta brasileira estaria atualmente com anticorpos para esses sorotipos. A partir de 2000-2001, com a introdução do DEN-3, este sorotipo se espalhou rapidamente para centenas de cidades brasileiras, com um deslocamento

quase total dos sorotipos citados anteriormente. Em 2007, foi observado que o DEN-2 começou a recircular de forma predominante em algumas cidades brasileiras. Sendo assim, a mudança do padrão etário pode ser explicada devido à recomposição da reserva de indivíduos suscetíveis ao DEN-2, passando a ocorrer, desta forma, mais casos da doença em crianças .

Em contrapartida, não é só o Brasil que experimenta um deslocamento da faixa etária de maior incidência: na Tailândia, por exemplo, a idade modal em que as crianças são hospitalizadas por dengue hemorrágica tem aumentado ao longo das últimas décadas; na Indonésia, houve aumento de casos de dengue hemorrágica em maiores de 15 anos e uma redução entre aqueles com 5 a 14 anos, grupo etário historicamente mais afetado neste local (HALSTEAD, 2005) (GUHA-SAPIR; SCHIMMER, 2005).

Outro aspecto importante a respeito da relação dengue-idade foi mencionado por Halstead em uma revisão. O autor relembra que a permeabilidade vascular durante uma infecção por dengue está relacionada à idade, conclusão de um estudo da distribuição etária de pacientes internados durante a epidemia de dengue hemorrágica em 1981 em Cuba (GUZMÁN et al., 2002). As crianças mais jovens apresentaram formas mais graves da doença, ainda que estivessem diante de uma primeira infecção pelo vírus da dengue (diferentemente da teoria das infecções sequenciais de Halstead), concluindo-se que existe uma suscetibilidade maior à dengue hemorrágica em crianças mais novas, devido a uma maior permeabilidade vascular inata nesta faixa etária (HALSTEAD, 2005).

Evidentemente, o aumento dos casos de dengue em crianças, relatado nos últimos anos, parece piorar ainda mais o cenário deste agravo no país. Maior proporção de casos em crianças traduz-se em maior carga de doença. Além de exibir destacada gravidade clínica, promovendo aumento da morbimortalidade, este fenômeno gera enorme impacto econômico: seja por ampliar os gastos em saúde, em decorrência da maior hospitalização, quando comparada aos adultos, seja por inflar o indicador de anos de vida perdidos.

Em resumo, as relações que promovem diferentes taxas de incidência de dengue por idade precisam de um melhor entendimento, a fim de melhorar ações direcionadas de controle (NAISH et al., 2014). De modo semelhante, a identificação das tendências de incidência de dengue específica por faixa etária e seu padrão de deslocamento ao longo do tempo proporcionarão fundamento para melhor aplicabilidade das estratégias de vacinação, tendo em vista a iminente disponibilização desta no cenário brasileiro.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo é um subprojeto do Projeto Alerta Dengue, cujo objetivo principal é desenvolver um sistema de alerta para o monitoramento de situação de risco de surto de dengue de curto, médio e longo prazo, em escala municipal ou intraurbana. Como descrito acima, publicações recentes sugerem que o padrão etário de incidência de dengue esteja experimentando alguma mudança em nosso contexto. Desta forma, o objetivo principal dessa dissertação é caracterizar o padrão de incidência de dengue e dengue grave no período de 2007 a 2012 segundo a faixa etária, de modo a proporcionar melhor entendimento a respeito deste agravo de grande impacto econômico, com vistas a elaboração de estratégias de controle idade-específicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Obter e gerar séries temporais de incidência de dengue e dengue grave por faixa etária nas capitais estaduais brasileiras, no período de 2007 a 2012;
- 2) Identificar e descrever os padrões de incidência de dengue e dengue grave em cada faixa etária ao longo do tempo no período de estudo;
- 3) Estabelecer se há evidência de mudança do padrão etário nas séries de dengue e dengue grave ao longo do tempo, no período de estudo, em quatro das capitais.

3 MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de um estudo ecológico de série histórica que utilizou dados secundários referentes aos casos de dengue notificados com residência nas capitais estaduais brasileiras registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre os anos de 2007 a 2012.

3.1 INDICADORES

Foram utilizados para efeito de cálculo de taxa de incidência de dengue os casos residentes nas capitais brasileiras com início dos primeiros sintomas entre 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2012.

3.2 DEFINIÇÃO DAS FAIXAS ETÁRIAS

As faixas etárias foram categorizadas em menores de 15 anos e maiores de 15 anos (incluindo os indivíduos com 15 anos completos). O ponto de corte adotado foi convenientemente escolhido em consideração aos resultados dos últimos estudos sobre o tema apresentados acima. Esta idade de referência possivelmente delimita diferenças comportamentais de exposição ao vírus, aspectos imunológicos e fisiológicos para cada faixa etária, além de estar relacionada à dinâmica populacional de suscetibilidade aos diferentes sorotipos. Considera-se também esse corte viável, tendo em vista o formato disponível para os dados no SINAN.

3.3 DEFINIÇÃO DE DENGUE GRAVE

As taxas de incidências específicas de casos de dengue grave incluem o agrupamento das seguintes categorias disponíveis: Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome do Choque da Dengue (SCD). Esta categorização levou em conta a nomenclatura classificatória vigente para fins de investigação epidemiológica até 2014.

3.4 DEFINIÇÃO DE TAXA DE INCIDÊNCIA DE DENGUE

$$\frac{\text{Número de casos de dengue x 100.000}}{\text{População no ano de referência}}$$

3.5 DEFINIÇÃO DE TAXA DE INCIDÊNCIA DE DENGUE GRAVE

$$\frac{\text{Número de casos de dengue grave x 100.000}}{\text{População no ano de referência}}$$

3.6 FONTE DE DADOS

Os dados coletados estão disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) pelo programa TABNET para consulta no endereço eletrônico: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/denguebr.def> e são referentes aos casos de dengue notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) a partir de 2007. Também foram utilizados dados demográficos fornecidos pelo programa TABNET referentes aos Censos de 1980, 1991, 2000 e 2010, contagem de 1996 e projeções intercensitárias de 1981 a 2012, segundo faixa etária da população residente na respectiva capital brasileira, disponíveis no endereço eletrônico: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude> .

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

As etapas de análise deste estudo incluem:

- Elaboração de séries históricas de taxa de incidência de dengue e dengue grave, por categoria de faixa etária de cada capital brasileira;
- Análises descritivas comparativas das curvas de incidência de dengue e dengue grave, por mês, segundo a faixa etária para as capitais brasileiras;
- Seleção das capitais com maior taxa de incidência entre as séries de dengue e dengue grave por faixa etária em cada região do país para prosseguimento da pesquisa, totalizando a análise

estatística de 4 capitais, referentes a suas respectivas regiões: Rio Branco (Região Norte), Aracaju (Região Nordeste), Cuiabá (Região Centro-Oeste) e Vitória (Região Sudeste). Devido a ausência de casos de dengue e dengue grave na maioria das observações referentes às capitais da região sul do país, optou-se por excluí-las das etapas seguintes.

- Regressão das curvas de incidência de dengue e dengue grave, segundo faixa etária ao longo do tempo, utilizando Modelos Lineares Generalizados com distribuição de probabilidade de Poisson. A utilização do modelo de Poisson para modelagens de séries binárias, categóricas e contagens em função do tempo é bem estabelecida na literatura (KEDEM; FOKIANOS, 2002). Modelos de regressão constituem ferramentas úteis para avaliar a relação entre uma ou mais variáveis explicativas (variáveis independentes) e uma única variável resposta (variável dependente). O objetivo da modelagem é encontrar uma equação que seja capaz de prever a variável resposta a partir de uma combinação das variáveis explicativas, levando-se em consideração também o critério da parcimoniosidade. O modelo de Poisson é adequado para o presente estudo por modelar uma variável dependente que assume valores entre zero e infinito (no caso o número de casos de dengue ou dengue grave) e permitir a ponderação do número de casos pela população sob risco utilizando o argumento offset;
- Estimativas das razões de taxas de incidência segundo a faixa etária de dengue e dengue grave nas capitais brasileiras, por meio de regressão de Poisson;
- Comparação descritiva e estatística dos modelos 1 e 2, com utilização do seguinte método de seleção de modelo: critérios de informação de Akaike (AIC);
- Para a elaboração de tabelas, gráficos e cálculos estatísticos foi utilizado o software livre R (<https://www.r-project.org/>).

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi dispensado de aprovação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por utilizar apenas dados de domínio público de acesso irrestrito, sem a identificação de indivíduos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

O gráficos 1 e 2 mostram, para os dois grupos etários, <15 e ≥ 15 anos, a taxa de incidência de dengue e dengue grave, respectivamente, nas capitais brasileiras. Cada painel do gráfico apresenta a taxa de incidência no eixo y e os meses enumerados de 1 a 72 sequencialmente o longo dos anos 2007 a 2012 no eixo x. De um modo geral, é possível notar períodos de grandes epidemias nos municípios com maior taxa de incidência da doença, intercalados por períodos de baixa incidência da doença, aspecto peculiar da dinâmica temporal da dengue no Brasil. Entre as cidades com maior taxa de incidência de dengue em menores de 15 anos (gráfico 1), nota-se que em Rio Branco, Rio de Janeiro e Fortaleza, três grandes epidemias ocorreram entre os anos de 2007 a 2012. Em contraste, Manaus, Cuiabá e Campo Grande sofreram dois picos epidêmicos, não necessariamente nos mesmos anos. Um padrão semelhante é também observado para a taxa de incidência de dengue em maiores de 15 anos (gráfico 1), com Rio Branco novamente mostrando os maiores picos epidêmicos.

O gráfico 2, que mostra as taxas de incidência de dengue grave para os dois grupos etários de interesse, é mais difícil de ser analisado por apresentar taxas de incidência bem menores. Entre as cidades que apresentaram epidemias no período, quando comparado às taxas de incidência de dengue, nota-se uma diminuição do número de picos epidêmicos. Apenas para Boa Vista e Vitória nota-se a ocorrência de dois picos epidêmicos que coincidem temporalmente nas faixas etárias.

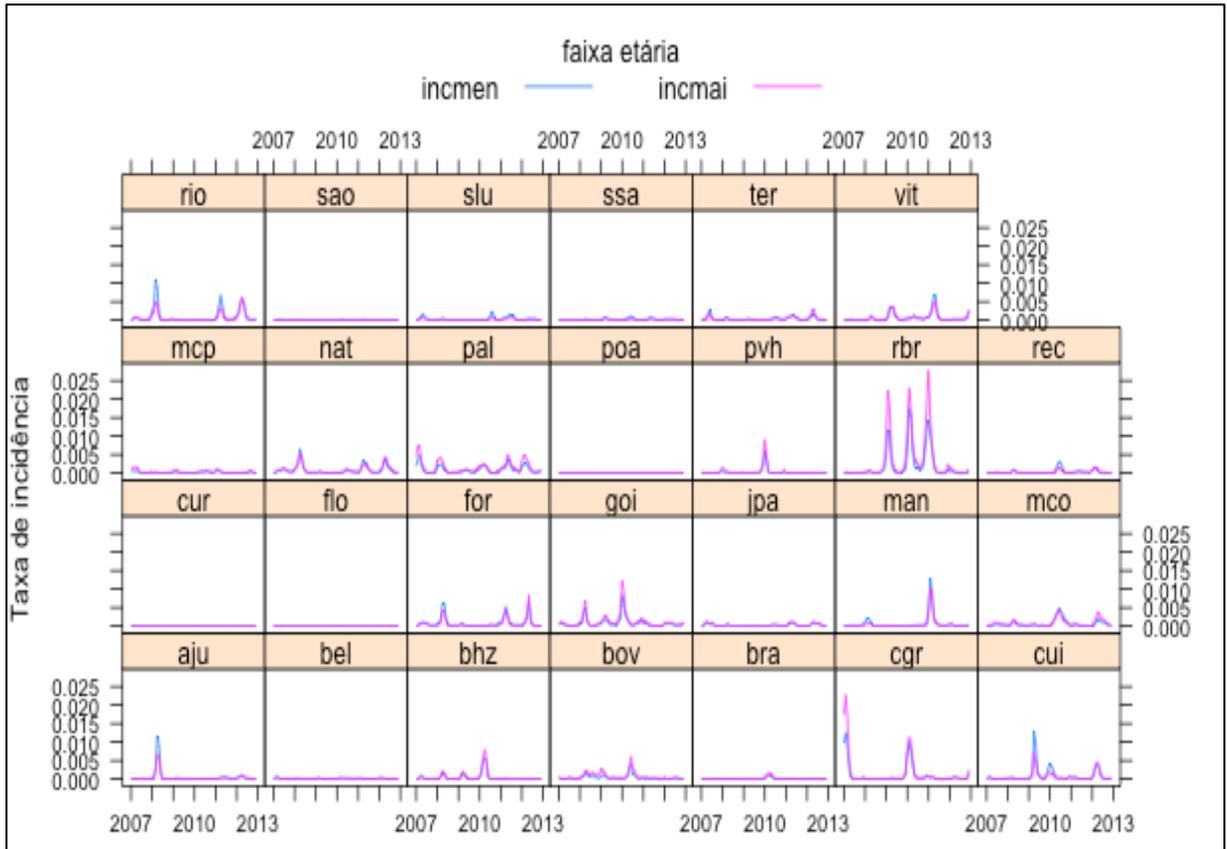


Gráfico 1: Séries temporais de dengue segundo a faixa etária nas capitais brasileiras entre 2007 e 2012. Legenda: incmen - incidência de dengue em indivíduos menores de 15 anos; incmai - incidência de dengue em indivíduos com 15 anos ou mais; rbr - Rio Branco; man - Manaus; cui - Cuiabá; cgr - Campo Grande; aju - Aracaju; rio - Rio de Janeiro; goi - Goiânia; vit - Vitória; for - Fortaleza; nat - Natal; pvh - Porto Velho; bhz - Belo Horizonte; mco - Maceió; pal - Palmas; bov - Boa Vista; rec - Recife; ter - Teresina; slu - São Luís; jpa - João Pessoa; ssa - Salvador; bra - Brasília; mcp - Macapá; bel - Belém; sao - São Paulo; flo - Florianópolis; cur - Curitiba; poa - Porto Alegre.

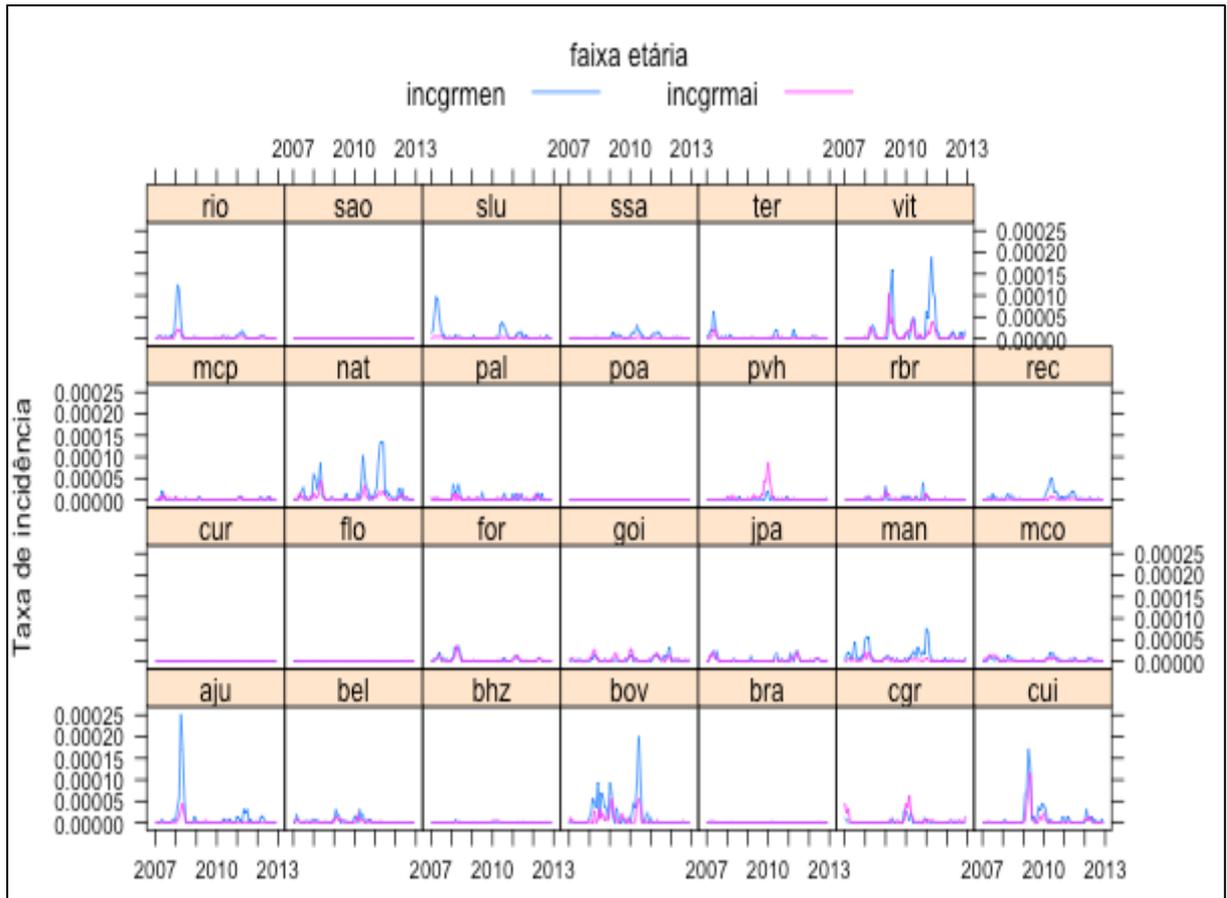


Gráfico 2: Séries temporais de dengue grave segundo a faixa etária nas capitais brasileiras entre 2007 e 2012. Legenda: incmen - incidência de dengue em indivíduos menores de 15 anos; incmai - incidência de dengue em indivíduos com 15 anos ou mais; rbr - Rio Branco; man - Manaus; cui - Cuiabá; cgr - Campo Grande; aju - Aracaju; rio - Rio de Janeiro; goi - Goiânia; vit - Vitória; for - Fortaleza; nat - Natal; pvh - Porto Velho; bhz - Belo Horizonte; mco - Maceió; pal - Palmas; bov - Boa Vista; rec - Recife; ter - Teresina; slu - São Luís; jpa - João Pessoa; ssa - Salvador; bra - Brasília; mcp - Macapá; bel - Belém; sao - São Paulo; flo - Florianópolis; cur - Curitiba; poa - Porto Alegre.

Ainda, é possível perceber que capitais pertencentes a região Sul do país mantiveram suas curvas de incidência de dengue e dengue grave próximas de zero. Frente a esse aspecto, optamos por excluí-las das próximas etapas da análise para que não ocorressem distorções nos resultados dos modelos (séries inflacionadas de zero). Os municípios com maiores taxas de incidência, selecionados para o prosseguimento do estudo segundo o critério de incluir a capital com maior taxa de incidência de dengue e dengue grave, por faixa etária, de cada região do país, foram: Rio Branco, Aracaju, Cuiabá e Vitória.

4.2 MODELAGEM ESTATÍSTICA POR CAPITAL

Os gráficos a seguir estão divididos por cada capital selecionada e referem-se às taxas de incidência de dengue e dengue grave separadamente. Em cada gráfico, são apresentadas as séries temporais da taxa de incidência (painel A), os coeficientes de autocorrelação em menores de 15 anos e em indivíduos com 15 anos ou mais (painel B), as curvas de casos observados e preditos pelos modelos de regressão de Poisson propostos (painéis C e E) e as respectivas estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para os dois modelos de regressão de Poisson propostos (painéis D e F).

Em todos os gráficos, observa-se a forte dependência temporal das séries na análise dos coeficientes de autocorrelação (painéis B). Esta observação indica que há dependência da ocorrência dos casos de dengue em um determinado mês com os meses que o antecedem. Estes resultados indicam a inclusão de um termo autorregressivo na construção dos 2 modelos de Poisson utilizados. Vale ressaltar que, para algumas séries como a de dengue em Rio Branco e Vitória e dengue grave em Aracaju e Cuiabá, talvez fosse necessária a inclusão de dois termos autorregressivos, optamos por manter somente um termo a fim de termos um modelo mais parcimonioso.

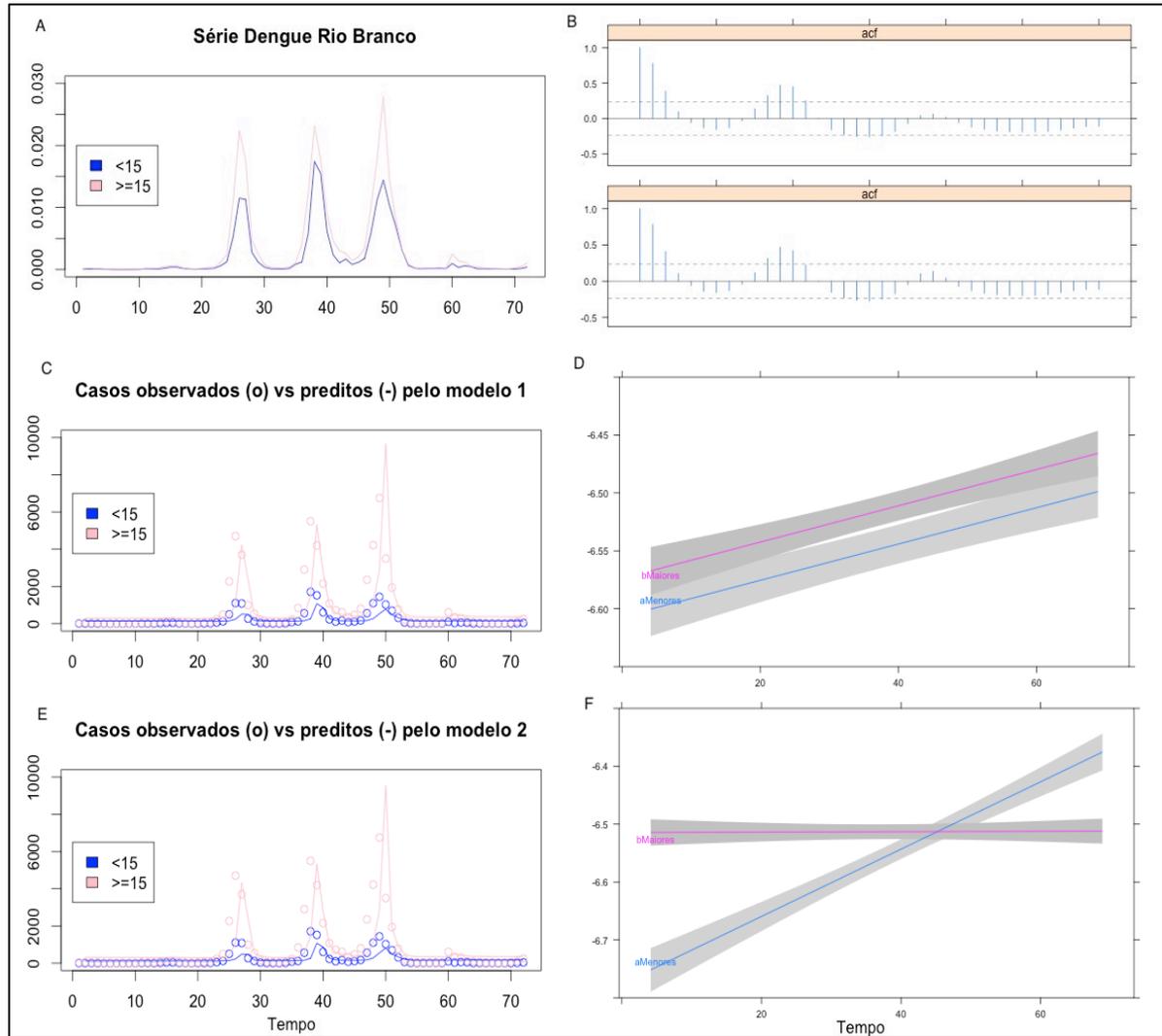
O modelo 1 corresponde ao modelo de regressão de Poisson mais simples, cujos elementos incluem o número de casos de dengue (variável desfecho) em função da variável tempo (mês de observação), da variável categórica faixa etária e de 1 termo autorregressivo, além do termo correspondente à população de referência (offset). Para a estrutura do modelo 2, além dos componentes utilizados no modelo 1, foi incluído um termo de interação entre as variáveis faixa etária e tempo a fim de avaliar se houve mudança do efeito da faixa etária sobre a incidência de dengue ao longo do tempo.

4.2.1 Rio Branco:

No gráfico 3, referente a série de casos de dengue, observa-se, no painel A, a presença de 3 períodos epidêmicos de dengue em Rio Branco, respectivamente em 2009, 2010 e 2011. Em revisão publicada em 2013, nota-se que houve, de fato, aumento da incidência de dengue na região norte, a partir de 2008, o que justificaria as epidemias neste município nos anos relatados (TEIXEIRA et al., 2013). Como não há epidemia evidente em Rio Branco em 2008, supõe-se que o aumento dos casos da região norte possa ter ocorrido primeiramente nas cidades com maior densidade populacional pertencentes a essa região.

Observa-se também que tanto o modelo 1 quanto o modelo 2 apresentam bom ajuste com grande equivalência entre as curvas de casos observados e preditos (painéis C e E). O modelo 1, que não inclui o termo de interação (painel D), mostra que existe uma associação positiva da idade com a incidência de dengue, que, ao longo do tempo, há uma tendência de aumento do efeito da idade na incidência para as duas categorias etárias, e que indivíduos com 15 anos ou mais contribuem mais para a determinação da incidência. Já o modelo 2, com termo de interação (painel F), sugere uma mudança no efeito da idade ao longo do tempo com indivíduos com 15 anos ou mais contribuindo de modo constante ao longo do tempo enquanto indivíduos menores de 15 anos contribuem de maneira crescente para a taxa de incidência ao longo do tempo. Sendo assim, o modelo 2 sugere que houve mudança do padrão de incidência ao longo do tempo em função dos grupos etários, com inversão da predominância entre as faixas etárias na incidência de dengue ao final do período observado.

Analisando os parâmetros de cada modelo para dengue desta capital, nota-se que todos os coeficientes foram significativos para a composição dos modelos e que o modelo 2 apresenta AIC menor, sendo portanto o modelo mais adequado para esta série.



Modelo 1 Dengue Rio Branco						Modelo 2 Dengue Rio Branco											
Coefficients:						Coefficients:											
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)			
(Intercept)	-6.646e+00	1.249e-02	-532.012	< 2e-16	***	(Intercept)	-6.815e+00	2.073e-02	-328.70	<2e-16	***	(Intercept)	-6.815e+00	2.073e-02	-328.70	<2e-16	***
obs	1.569e-03	2.421e-04	6.479	9.22e-11	***	obs	5.815e-03	4.711e-04	12.35	<2e-16	***	obs	5.815e-03	4.711e-04	12.35	<2e-16	***
fxaetabMaiores	3.303e-02	9.729e-03	3.395	0.000687	***	fxaetabMaiores	2.614e-01	2.394e-02	10.92	<2e-16	***	fxaetabMaiores	2.614e-01	2.394e-02	10.92	<2e-16	***
incar1	1.189e+02	3.827e-01	310.703	< 2e-16	***	incar1	1.191e+02	3.840e-01	310.16	<2e-16	***	obs:fxaetabMaiores	-5.781e-03	5.484e-04	-10.54	<2e-16	***
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1						Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1											
AIC: 79230						AIC: 79121											

Gráfico 3: (A) Série temporal de dengue em Rio Branco. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Retas azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e retas rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Retas azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e retas rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos AIC.

O gráfico 4, referente a série de casos de dengue grave em Rio Branco, mostra que o padrão epidêmico da dengue não é claro quando focamos nos casos graves, ficando o padrão sazonal da doença menos evidente assim como os períodos epidêmicos e interepidêmicos. Os painéis C e E mostram um ajuste dos modelos 1 e 2 pouco adequado aos casos observados. A contribuição da variável categórica faixa etária nos modelos 1 e 2 não apresentou significância estatística, sugerindo ausência de diferenças significativas de incidência de dengue grave para as categorias etárias ao longo do tempo (painéis E e F).

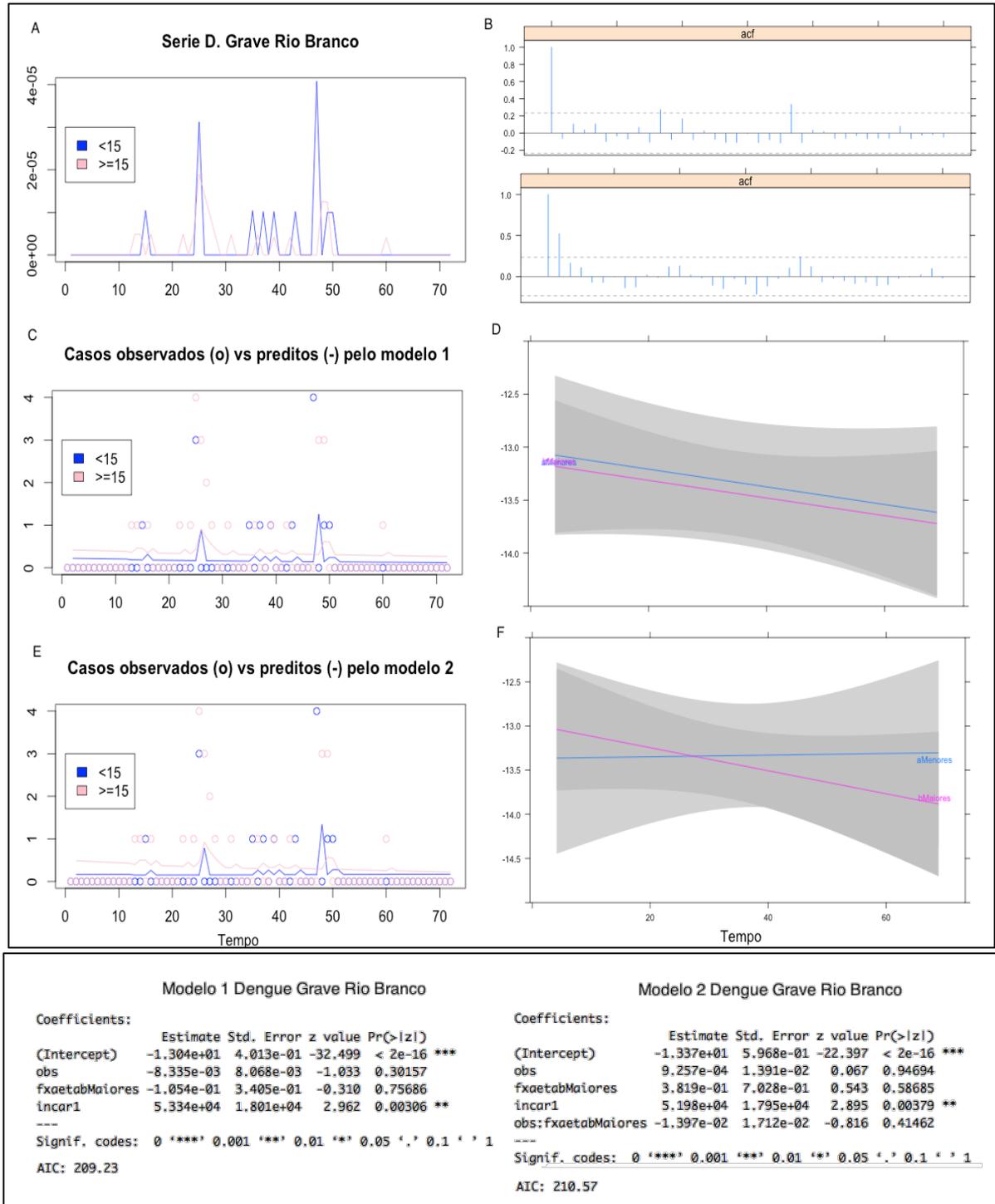


Gráfico 4: (A) Série temporal de dengue grave em Rio Branco. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Retas azul e rosa correspondem aos indivíduos menores de 15 anos e maiores de 15 anos, respectivamente. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Retas azul e rosa correspondem aos indivíduos menores de 15 anos e maiores de 15 anos, respectivamente. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos AIC.

4.2.2 Aracaju:

No gráfico 5, referente a série de dengue, nota-se a presença de um período epidêmico em 2008. De modo equivalente ao observado para o município de Rio Branco, a revisão de TEIXEIRA et al., de 2013, evidencia um aumento notável da incidência de dengue na região nordeste a partir de 2007 (TEIXEIRA et al., 2013).

Observa-se também que tanto o modelo 1 quanto o modelo 2 apresentam bom ajuste com grande equivalência entre as curvas de casos observados e preditos. Em ambos os modelos, o efeito da idade na determinação da incidência ao longo do tempo parece diminuir. O modelo sem o termo de interação sugere que indivíduos com 15 anos ou mais influenciam de maneira mais acentuada a incidência da dengue sendo que o modelo 2, com o termo de interação, sugere que o efeito do grupo etário ≥ 15 anos cai de maneira bastante significativa ao longo do tempo. Ou seja, o modelo 2 (painel F) demonstra que houve mudança do padrão de incidência ao longo do tempo em função dos grupos etários, com inversão do padrão e predominância do efeito dos menores de 15 anos na incidência de dengue ao final do período observado.

Assim como na capital Rio Branco, analisando os parâmetros para dengue de cada modelo desta capital, nota-se que todos os coeficientes foram significativos para a composição dos modelos e que o modelo 2 apresenta AIC menor, sendo portanto o modelo mais adequado para esta série.

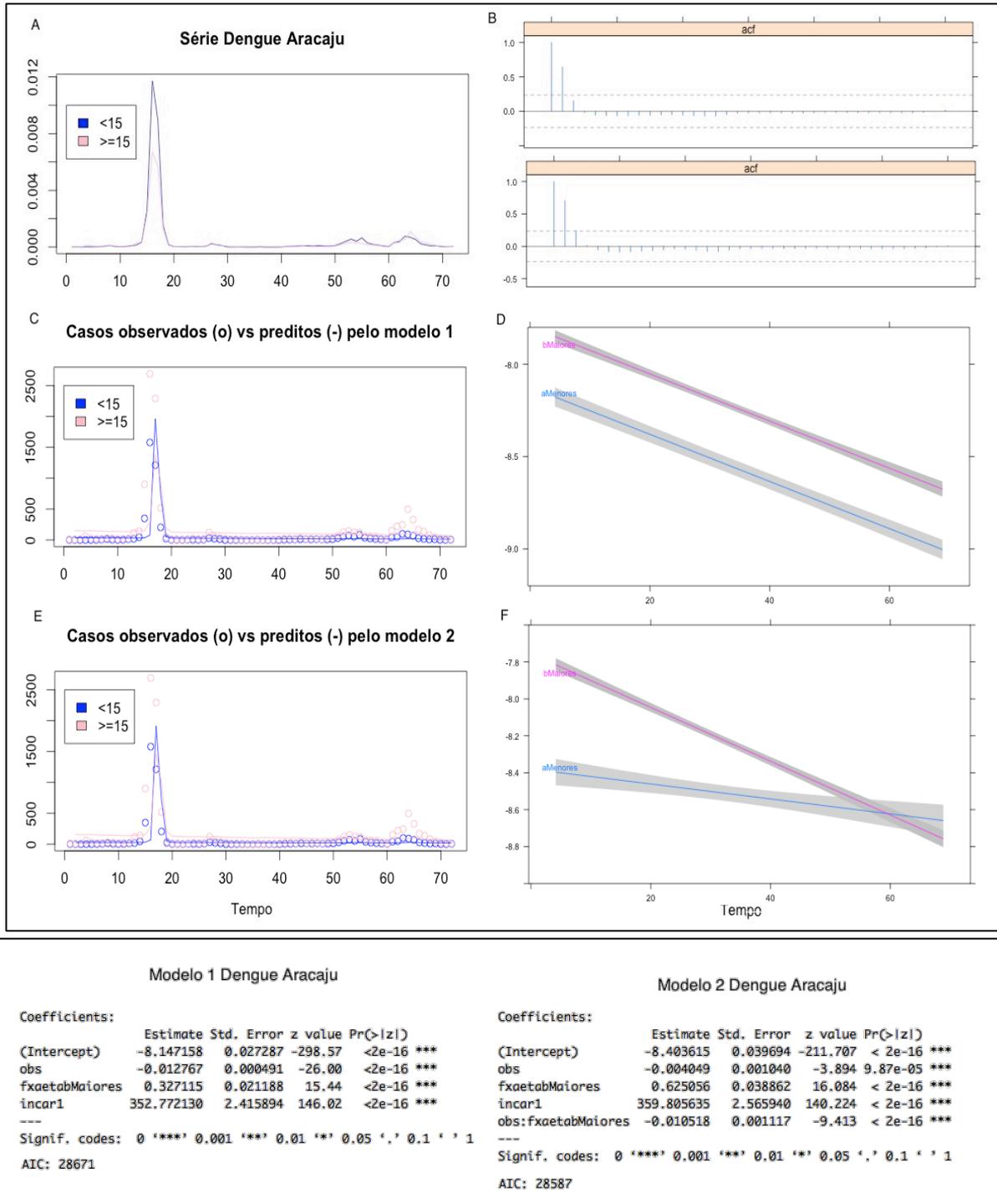
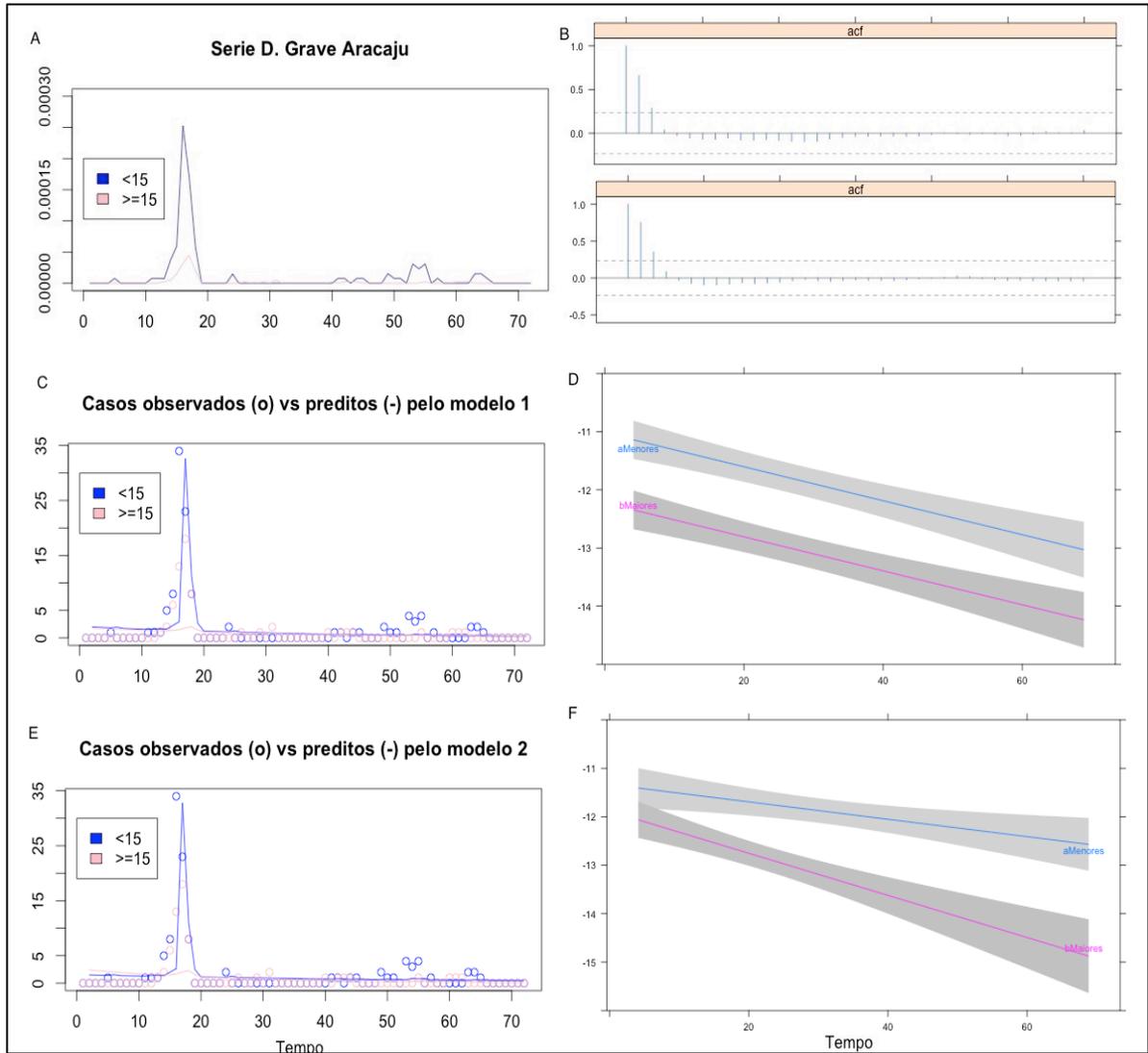


Gráfico 5: (A) Série temporal de dengue em Aracaju. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos AIC.

Nessa mesma capital, a série de casos de dengue grave também evidencia a ocorrência de uma epidemia em 2008 (gráfico 6). O efeito dos grupos etários na incidência de dengue grave mostra um maior efeito para o grupo <15 anos (painel D). Ainda, no painel F, o efeito do grupo etário <15 anos cai mais lentamente que aquele oferecido para os maiores de 15 anos sugerindo uma predominância de efeito dos menores de 15 anos na incidência de dengue grave.

Analisando os parâmetros para dengue grave de cada modelo desta capital, observa-se que a variável categórica faixa etária perdeu a significância com a entrada do termo de interação no modelo 2, entretanto é o modelo que apresenta menor AIC, reforçando a predominância de efeito dos menores de 15 anos sugerida no parágrafo acima.



Modelo 1 Dengue Grave Aracaju					Modelo 2 Dengue Grave Aracaju				
Coefficients:					Coefficients:				
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.102e+01	1.793e-01	-61.449	< 2e-16 ***	(Intercept)	-1.133e+01	2.291e-01	-49.476	< 2e-16 ***
obs	-2.921e-02	4.833e-03	-6.045	1.50e-09 ***	obs	-1.795e-02	6.308e-03	-2.845	0.00443 **
fxaetabMaiores	-1.205e+00	1.799e-01	-6.698	2.11e-11 ***	fxaetabMaiores	-5.499e-01	3.103e-01	-1.772	0.07636 .
incar1	1.264e+04	8.723e+02	14.488	< 2e-16 ***	incar1	1.314e+04	9.192e+02	14.299	< 2e-16 ***
---					obs:fxaetabMaiores	-2.552e-02	9.959e-03	-2.563	0.01038 *
---					---				
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1					Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				
AIC: 557.87					AIC: 553.1				

Gráfico 6: (A) Série temporal de dengue grave em Aracaju. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Retas azul e rosa correspondem aos indivíduos menores de 15 anos e com 15 anos ou mais, respectivamente. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Retas azul e rosa correspondem aos indivíduos menores de 15 anos e com 15 anos ou mais, respectivamente. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos AIC.

4.2.3 Cuiabá:

No gráfico 7, que se refere a série de dengue em Cuiabá, é possível notar a presença de uma intensa epidemia em 2009, seguidas por outras epidemias menores em 2010 e 2012. Em sua revisão, TEIXEIRA et al., demonstram o aumento acentuado da incidência de dengue na região centro-oeste em 2009 e 2010 (TEIXEIRA et al., 2013).

Percebe-se também não há um ajuste tão preciso tanto do modelo 1 quanto do modelo 2 entre as curvas de casos observados e preditos para dengue (painéis C e E). Nos dois modelos, o efeito da idade na determinação da incidência ao longo do tempo aumenta, no entanto, as retas do modelo 1 estão praticamente sobrepostas, sugerindo que a diferença entre os grupos etários não seja determinante (painel D). Por outro lado, observa-se que há uma predominância de efeito dos maiores de 15 anos na incidência de dengue até aproximadamente metade do período analisado. Após, ocorre inversão deste padrão, e inicia-se uma predominância de efeito dos menores de 15 anos na incidência de dengue, sendo percebido por uma inclinação mais acentuada da reta representante deste grupo.

Assim como em Rio Branco e Aracaju, os parâmetros para dengue de cada modelo em Cuiabá foram significativos para a composição dos modelos, com exceção da variável categórica faixa etária no modelo 1. Novamente, o modelo 2 apresenta AIC menor, sendo portanto o modelo mais adequado para esta série.

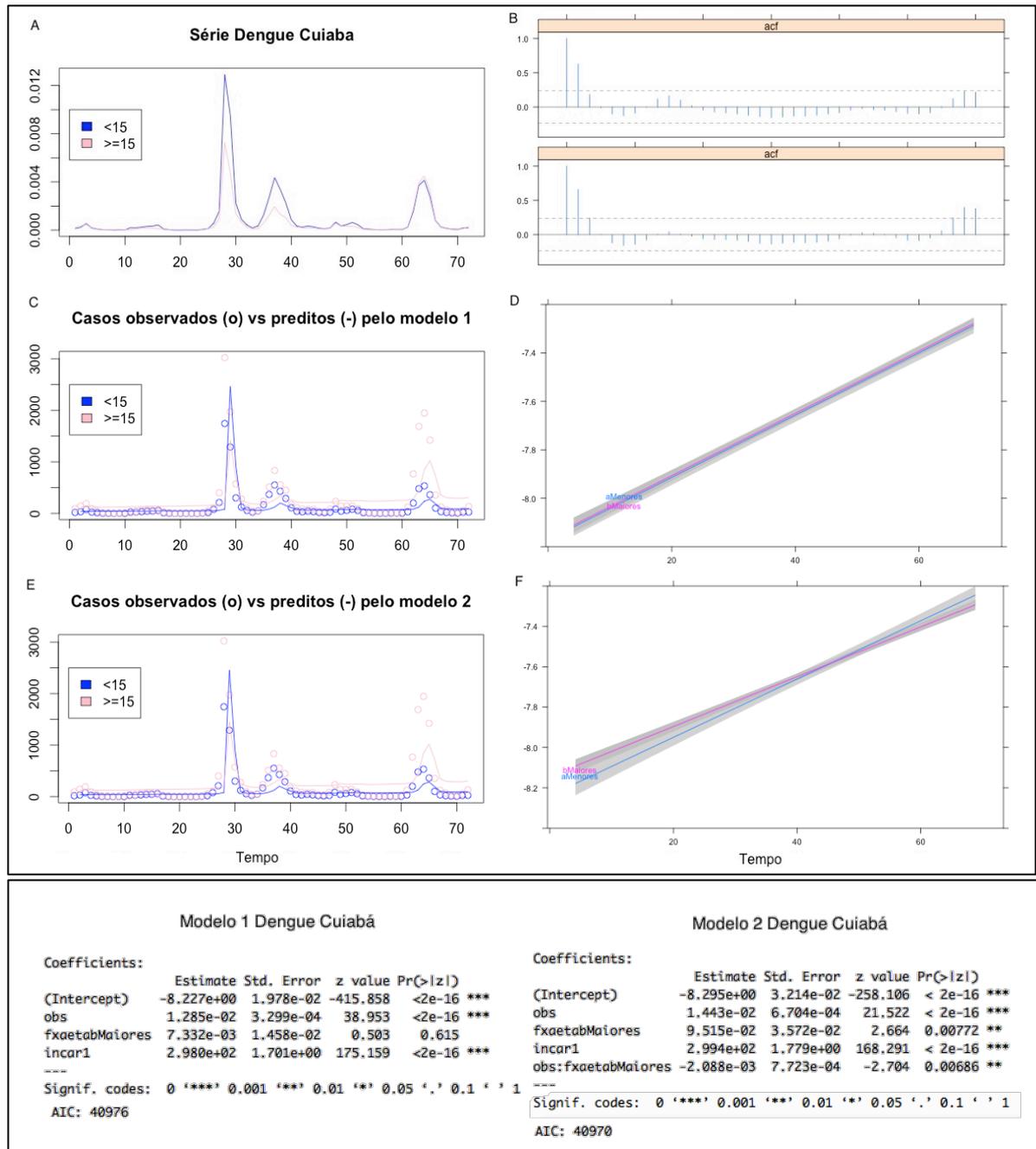
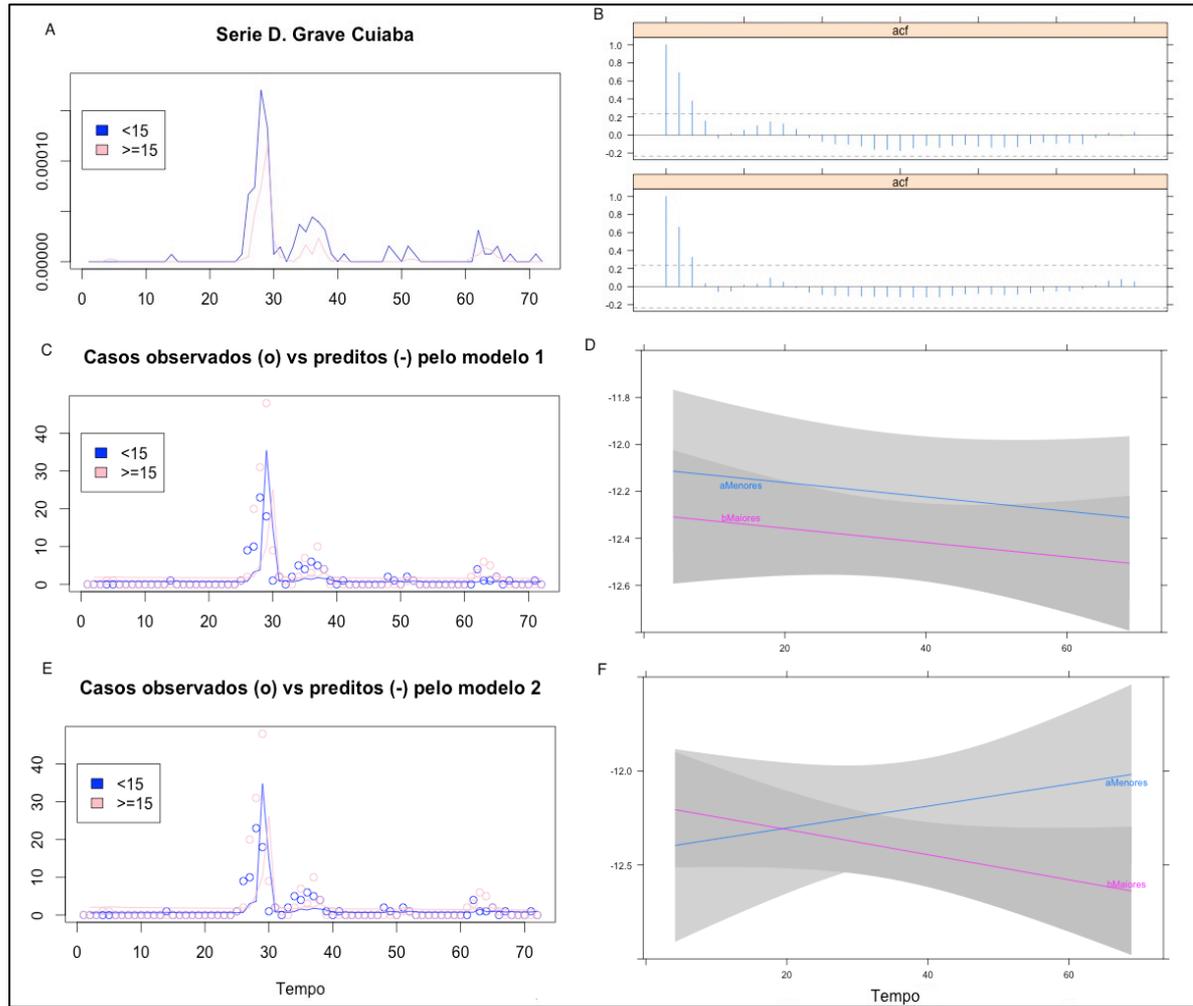


Gráfico 7: (A) Série temporal de dengue em Cuiabá. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos AIC.

O gráfico 8, referente a série de casos de dengue grave no município de Cuiabá também evidencia a ocorrência de epidemia em 2009 e 2010 (painel A) e um ajuste aos modelos melhor que o apresentado para as incidências de dengue. O efeito dos grupos etários na incidência de dengue grave mostra um maior efeito para o grupo <15 anos (painel D).

Como pode ser visto no painel F, o efeito do grupo etário <15 anos aumenta, enquanto que aquele experimentado para os maiores de 15 anos diminui, sugerindo um deslocamento do padrão de incidência ao longo do tempo em função dos grupos etários, com inversão do padrão e predominância do efeito dos menores de 15 anos na incidência de dengue grave logo no início do período observado. No entanto, a presença de grande área sombreada interseccionando as retas em ambos os modelos (painéis D e F) evidencia a falta de significância estatística para as diferenças apresentadas nos grupos etários, notadamente expressa com p-valores acima de 0,05 para os coeficientes abaixo relacionados.



Modelo 1 Dengue Grave Cuiabá					Modelo 2 Dengue Grave Cuiabá				
Coefficients:					Coefficients:				
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.210e+01	1.860e-01	-65.079	<2e-16 ***	(Intercept)	-1.242e+01	2.835e-01	-43.813	<2e-16 ***
obs	-3.046e-03	3.657e-03	-0.833	0.405	obs	5.832e-03	6.652e-03	0.877	0.381
fxaetabMajores	-1.945e-01	1.372e-01	-1.418	0.156	fxaetabMajores	2.422e-01	3.128e-01	0.774	0.439
incar1	2.314e+04	1.068e+03	21.666	<2e-16 ***	incar1	2.340e+04	1.092e+03	21.425	<2e-16 ***
obs:fxaetabMajores					obs:fxaetabMajores	-1.252e-02	7.885e-03	-1.588	0.112
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1					Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				
AIC: 780.55					AIC: 780.04				

Gráfico 8: (A) Série temporal de dengue grave em Cuiabá. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Retas azul e rosa correspondem aos indivíduos menores de 15 anos e maiores de 15 anos, respectivamente. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Retas azul e rosa correspondem aos indivíduos menores de 15 anos e maiores de 15 anos, respectivamente. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos AIC.

4.2.4 Vitória:

O gráfico 9 mostra que duas epidemias de dengue ocorreram em 2009 e 2011 (painel A). Em sua revisão, TEIXEIRA et al. demonstram o aumento acentuado da incidência de dengue na região sudeste em 2008 e 2010, anos imediatamente anteriores aos anos epidêmicos no município de Vitória (TEIXEIRA et al., 2013).

Os coeficientes de autocorrelação (painel B) indicam que talvez dois termos autorregressivos fossem necessários na modelagem dessa série. Entretanto, o ajuste do modelo de Poisson com apenas um termo autoregressivo é bem satisfatório (painéis C e E).

Com relação ao efeito da idade na incidência de dengue, o resultado do modelo 1 (painel D) sugere que o padrão observado é semelhante ao exposto para Rio Branco e Cuiabá. Há um efeito linear e crescente da idade na incidência de dengue que é mais forte entre os maiores de 15 anos. No entanto, diferentemente do que ocorre nestas outras 2 capitais, o modelo 2 (painel F) sugere que há predominância do efeito dos maiores de 15 anos na incidência desde o início da série com destacado aumento deste efeito ao longo do tempo.

Assim como em Rio Branco, Aracaju e Cuiabá, os parâmetros para dengue de cada modelo desta capital foram significativos para a composição dos modelos, com exceção da variável categórica faixa etária no modelo 2.

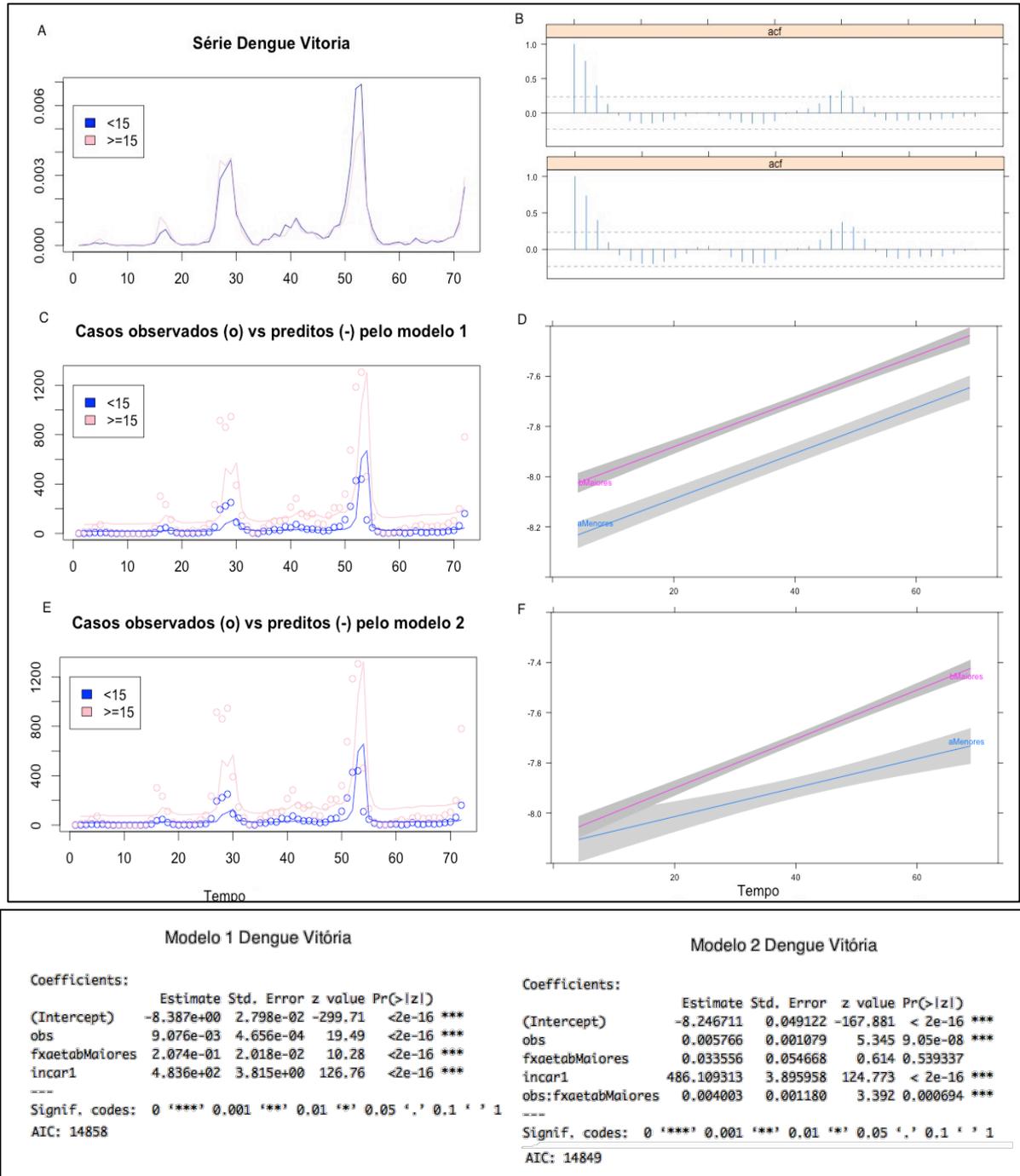


Gráfico 9: (A) Série temporal de dengue em Vitória. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. Abaixo, estão descritos os coeficientes para cada modelo e seus respectivos

Assim como nas outras capitais, com exceção de Aracaju, quando observamos o comportamento de dengue grave em Vitória, a presença de grande área sombreadas interseccionando o efeito da idade em ambos os modelos evidenciam falta de significância estatística para as diferenças entre os grupos etários (painéis D e F). Vale notar que o ajuste de ambos os modelos se mostrou bastante razoável o que nos permite interpretar os resultados do efeito da idade com um certo grau de confiança.

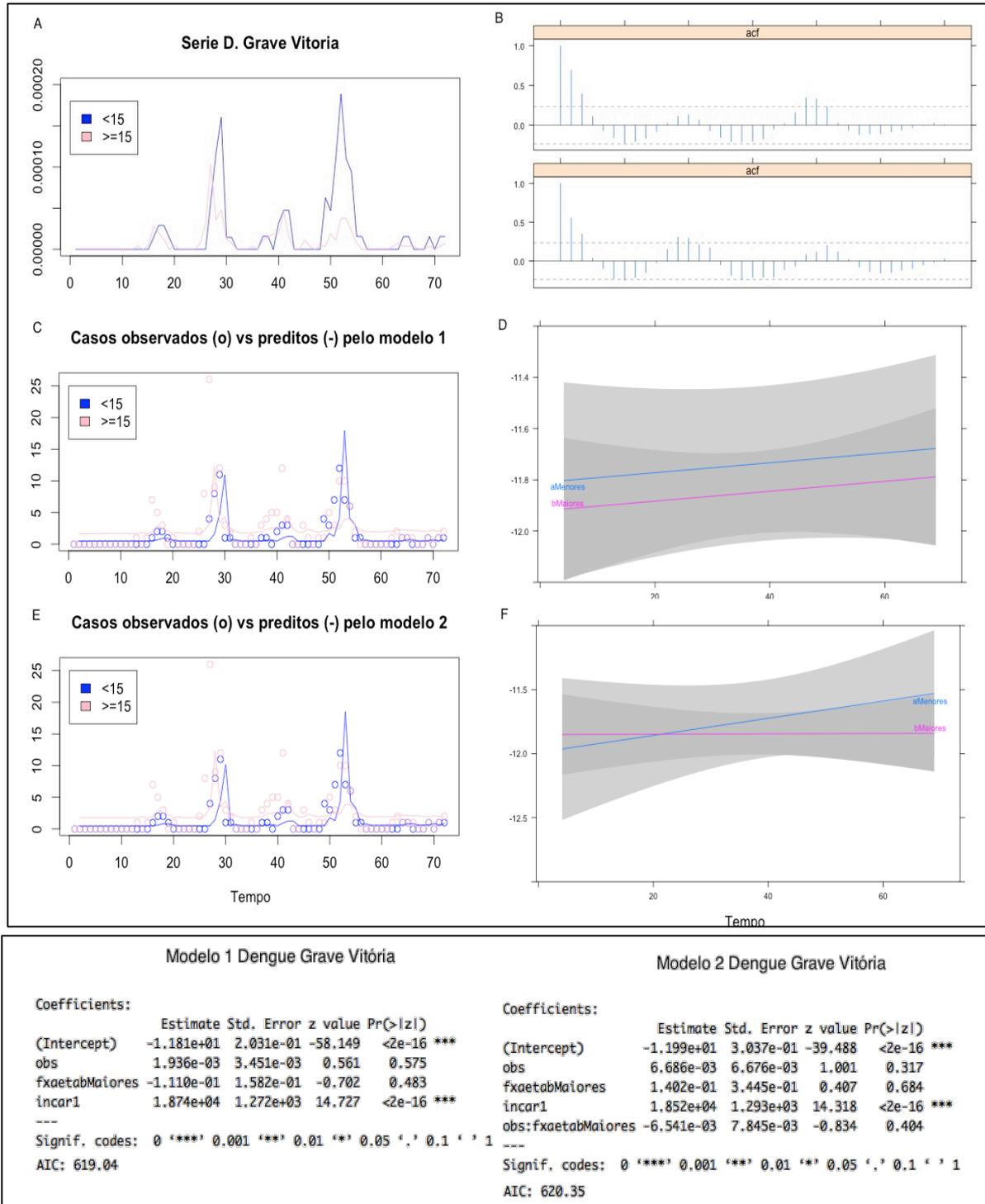


Gráfico 10: (A) Série temporal de dengue grave em Vitória. Curva azul corresponde às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos e curva rosa às taxas de incidência de dengue grave em indivíduos com 15 anos ou mais. (B) Gráfico dos coeficientes de autocorrelação para a série de dengue grave em indivíduos menores de 15 anos (acima) e indivíduos com 15 anos ou mais (abaixo). (C) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 1 ao longo do tempo. (D) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 1. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. (E) Curvas dos casos observados versus preditos pelo modelo 2 ao longo do tempo. (F) Estimativas do efeito da faixa etária na taxa de incidência ao longo do tempo para modelo 2. Reta azul corresponde aos indivíduos menores de 15 anos e reta rosa aos indivíduos com 15 anos ou mais. Abaixo, estão descritos os parâmetros para cada modelo e seus respectivos AIC.

4.3 MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Como resultado da regressão de Poisson é possível extrair a medida de associação Razão de Taxas de Incidência para o modelo mais simples (sem o termo de interação), para cada cidade. Essa razão de taxa sumariza o efeito da idade ≥ 15 anos comparado a categoria de referência, <15 anos. A tabela abaixo expõe os resultados para cada análise realizada nesta etapa:

Capital	Razão de Taxas de Incidência	
	Dengue	Dengue Grave
Rio Branco	1,03 (1,01 - 1,05)*	0,90 (0,47 - 1,81)
Aracajú	1,39 (1,33 - 1,45)*	0,30 (0,21 - 0,43)*
Cuiabá	1,01 (0,98 - 1,04)	0,82 (0,63 - 1,08)
Vitória	1,23 (1,18 - 1,28)*	0,89 (0,66 - 1,23)

Tabela 1: Tabela com as razões de taxas de incidência de dengue e dengue grave entre os indivíduos menores de 15 anos (referência) e os indivíduos com 15 anos ou mais extraídas após exponenciação dos coeficientes resultantes do modelo 1. Os respectivos intervalos de confiança de 95 % estão apresentados entre parênteses. * refere-se às medidas de associação com significância estatística.

Quando avaliamos os resultados obtidos com a aplicação dos modelos utilizados para todos os casos de dengue, os resultados de 3 das 4 capitais (Rio Branco, Aracaju e Vitória) apresentaram relevância estatística a um nível de significância de 0,05. No caso da dengue, em Rio Branco, Aracaju e Vitória, o grupo etário ≥ 15 anos apresentou uma taxa de incidência maior que aquela observada entre os que tinham <15 anos. No caso de dengue grave, vale notar que a razão de taxas de incidência se inverte sugerindo que ter ≥ 15 anos seria um fator protetor para a incidência de dengue grave. Dito isso, apenas a capital Aracaju, apresentou valor significativo no teste estatístico realizado. As razões de taxas de incidência tem interpretação um pouco mais complexa no modelo 2 pois este inclui um termo de interação entre o tempo e o grupo etário.

Para a série de dengue, o termo de interação se mostrou significativo nas 4 cidades sugerindo que a razão de taxas de incidência entre os grupos etários muda ao longo do tempo (Gráficos 3, 5, 7, 9).

5 CONCLUSÃO

Considerando que o objetivo deste estudo foi caracterizar o padrão da incidência de dengue segundo a faixa etária, podemos concluir que em 3 das 4 capitais (Rio Branco, Aracaju e Vitória) há maior ocorrência de dengue entre os indivíduos com 15 anos ou mais quando comparados com o grupo de idade inferior. Adicionalmente, como a presença do fator de interação da faixa etária ao longo do tempo foi significativa para as 4 capitais estudadas, sugerimos que possa estar ocorrendo um deslocamento do padrão etário nas taxas de incidência de dengue no período observado.

Por outro lado, tais afirmativas não podem ser confirmadas quando analisamos as taxas de incidência de dengue grave para as capitais Rio Branco, Cuiabá e Vitória. Sendo assim, de acordo com os resultados aqui apresentados, não há diferenças significativas entre as curvas de incidência de dengue grave nessas localidades para as diferentes faixas etárias no período, com exceção de Aracaju, cujas curvas de incidência foram significativamente diferentes para os grupos etários em questão com maior expressão de dengue grave entre os menores de 15 anos.

Essa particularidade do município de Aracaju é sustentada por outros achados em estudos sobre o tema, pois a região nordeste é citada como a que mais notificou casos de dengue hemorrágica (63,2 %), comparativamente aos casos de dengue clássica, na epidemia de 2007, com a predominância de ocorrência em menores de 15 anos (65,4%). (TEIXEIRA et al., 2008)

Evidentemente, são necessárias mais pesquisas direcionadas a este objeto de estudo afim de confirmar a consistência destes resultados, sobretudo devido às limitações encontradas no desenvolvimento deste trabalho. Uma dessas limitações foi a alteração na classificação dos casos de dengue, a qual possivelmente impactou na consistência dos resultados aqui apresentados, por de alguma forma subestimar os casos com algum grau de gravidade, já que não incluímos os casos de dengue com complicações. Vale ressaltar também os poucos anos disponíveis para a análise, devido ao fato de necessitarmos dos dados estratificados por idade e por classificação da dengue.

Entretanto, a disponibilidade dos dados utilizados, cujo acesso é público, facilitam a replicação desta e de novas análises sob quaisquer outros aspectos relevantes deste agravo a baixíssimo custo. Ademais, a utilidade da metodologia aqui apresentada é de grande potencial, frente a inúmeras perguntas ainda sem respostas referentes à faixa etária-alvo para a vacinação contra a dengue.

A principal discussão neste momento sobre a aplicação das vacinas contra dengue, sendo a CYD-TDV em mais avançada etapa de experimentação, foca em torno da idade de início para a vacinação. Os resultados mais recentes evidenciam aumento de hospitalização após o terceiro ano de acompanhamento pós-vacinal em crianças menores de 9 anos, possivelmente por interações imunes provocadas pela vacina em crianças que se expuseram a os DENV circulantes. (HERNÁNDEZ-ÁVILA et al., 2016)(WILDER-SMITH; MASSAD, 2016) Portanto, esclarecimentos sobre qual a faixa etária de maior incidência de dengue e mesmo dengue grave, certamente, assegurariam uma melhor definição da idade de corte para o início da vacinação.

Por fim, as conclusões acima corroboram as suspeitas aventadas a respeito da interação do efeito idade na ocorrência de dengue e adicionalmente sugerem que há mudança deste padrão ao longo do tempo. Achados como estes são particularmente importantes para a elaboração de planos de controle para doenças como a dengue, com enorme impacto econômico e social, além de serem especialmente relevantes para o desenvolvimento de sistemas de alerta mais específicos e eficientes, tal qual o projeto mãe vinculado a este subprojeto.

REFERÊNCIAS

- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 7 abr. 2013.
- BOWMAN, L. R.; DONEGAN, S.; MCCALL, P. J. Is Dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004551, 17 mar. 2016.
- DA COSTA, V. G. et al. Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: A meta-analysis of randomized trials. **Vaccine**, v. 32, n. 39, p. 4885–4892, set. 2014.
- DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; RIVALDO VENÂNCIA DA CUNHA (EDS.). **Dengue: teorias e práticas**. Rio de Janeiro, RJ: Editora FIOCRUZ, 2015.
- DESCLOUX, E. et al. Climate-based models for understanding and forecasting dengue epidemics. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 2, 2012.
- FERREIRA, G. L. C. Global dengue epidemiology trends. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 54 Suppl 18, out. 2012.
- GERUSA BELO GIBSON DOS SANTOS. **Fatores associados à ocorrência de casos graves de dengue: análise dos anos epidêmicos de 2007-2008 no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, RJ: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2012.
- GESSNER, B. D.; WILDER-SMITH, A. Estimating the public health importance of the CYD-tetravalent dengue vaccine: Vaccine preventable disease incidence and numbers needed to vaccinate. **Vaccine**, v. 34, n. 20, p. 2397–2401, abr. 2016.
- GUBLER, D. J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480–496, jul. 1998.
- GUHA-SAPIR, D.; SCHIMMER, B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 2, p. 1–1, 2005.
- GUZMÁN, M. G. et al. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 118–124, jun. 2002.
- HALSTEAD, S. B. More Dengue, More Questions. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 5, p. 740–741, maio 2005.
- HERNÁNDEZ-ÁVILA, M. et al. [Analysis of the evidence on the efficacy and safety of CYD-TDV dengue vaccine and its potential licensing and implementation through Mexico's Universal Vaccination Program]. **Salud Pública De México**, v. 58, n. 1, p. 71–83, fev. 2016.
- HII, Y. L. et al. Forecast of dengue incidence using temperature and rainfall. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 11, 2012.
- KARYANTI, M. et al. The changing incidence of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia: a 45-year registry-based analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 412, 2014.

KEDEM, B.; FOKIANOS, K. **Regression models for time series analysis**. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience, 2002.

L'AZOU, M. et al. Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 12, p. 1155–1166, 24 mar. 2016.

LUZ, P. M.; GRINSZTEJN, B.; GALVANI, A. P. Disability adjusted life years lost to dengue in Brazil. **Tropical medicine & international health: TM & IH**, v. 14, n. 2, p. 237–246, fev. 2009.

MACEDO, G. A. et al. Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e96314, 28 abr. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIRETORIA TÉCNICA DE GESTÃO. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança** Ministério da Saúde, , 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf>

NAISH, S. et al. Spatial and Temporal Patterns of Locally-Acquired Dengue Transmission in Northern Queensland, Australia, 1993–2012. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e92524, 1 abr. 2014.

NOGUEIRA, R. M. R.; DE ARAÚJO, J. M. G.; SCHATZMAYR, H. G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Revista Panamericana De Salud Pública = Pan American Journal of Public Health**, v. 22, n. 5, p. 358–363, nov. 2007.

PONE, S. M. et al. Clinical and laboratory signs associated to severe dengue disease in hospitalized children. **Jornal de Pediatria**, abr. 2016.

ROTHMAN, A. L.; ENNIS, F. A. Dengue Vaccine: The Need, the Challenges, and Progress. **Journal of Infectious Diseases**, p. jiw068, 16 fev. 2016.

SIMMONS, C. P. et al. Maternal Antibody and Viral Factors in the Pathogenesis of Dengue Virus in Infants. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 3, p. 416–424, ago. 2007.

TEIXEIRA, M. G. et al. Recent Shift in Age Pattern of Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 10, p. 1663–1663, out. 2008.

TEIXEIRA, M. G. et al. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, 2009.

TEIXEIRA, M. G. et al. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 12, 2013.

WILDER-SMITH, A.; MASSAD, E. Age specific differences in efficacy and safety for the CYD-tetravalent dengue vaccine. **Expert Review of Vaccines**, v. 15, n. 4, p. 437–441, 2 abr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (ED.). **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control**. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020**, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ED.). **Dengue.net**, [s.d.]. Disponível em: <<http://apps.who.int/globalatlas/DataQuery/default.asp>>. Acesso em: 17 jan. 2015

WORLD HEALTH ORGANIZATION AND SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES. **Dengue: Guideline for diagnosis, treatment, prevention an control - New Edition** World Health Organization, , 2009. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871_eng.pdf>