

FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA
DENGUE EM UMA COMUNIDADE URBANA:
UM ESTUDO DE COORTE.**

ALINE DA SILVA TAVARES

**Salvador - Bahia - Brasil
2014**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA DENGUE EM UMA COMUNIDADE URBANA:
UM ESTUDO DE COORTE.**

ALINE DA SILVA TAVARES

Orientador: Professor Doutor Guilherme de Sousa Ribeiro

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre.

**Salvador - Bahia - Brasil
2014**

“PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE EM UMA COMUNIDADE URBANA: UM ESTUDO DE COORTE”

ALINE DA SILVA TAVARES

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Ridalva Dias Martins Felzemburgh
Professora Adjunta
UFBA



Dra. Florisneide Rodrigues Barreto
Professora Adjunta
UFBA



Dra. Maria da Conceição Chagas de Almeida
Pesquisadora
CPqGM/FIOCRUZ

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

T231m	<p>Tavares, Aline da Silva. Prevalência e incidência de infecção pelo vírus da dengue em uma comunidade urbana: Um estudo de coorte. / Aline da Silva Tavares. - 2014. 62 f. : il. ; 30 cm.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro, Laboratório de Patologia e Biologia Molecular. Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2014.</p> <p>1. Dengue. 2. Estudo de coorte. 3. Prevalência. 4. Fatores de risco I. Título.</p> <p>CDU 616.91</p>
-------	--

*Dedico aos meus pais, Hydêe e Pedro, e aos meus irmãos,
Fernando, Carol, Patrícia e Ana Cristina.*

AGRADECIMENTOS

Preliminarmente, quero agradecer a Deus por tudo o que Ele tem feito em minha vida.

Aos meus pais que tanto amo Hydêe Maria e Pedro pelos momentos de apoio familiar incondicional.

Aos meus irmãos Luis Fernando, Caroline, Patrícia e Ana Cristina pela presença em minha vida e pelas palavras de incentivo.

Ao meu orientador Professor Guilherme Ribeiro, pela oportunidade, por acreditar em mim e contribuir para o meu crescimento profissional, Guilherme é um exemplo a ser seguido.

Ao Doutor Mitermayer pelo apoio e contribuição a minha formação.

Aos colegas e amigos do grupo de dengue Moreno, Monaíse, e em especial a Mariana e o Igor que sempre me deram apoio nos momentos que precisei.

Às amigas Jaqueline e Manuela que estiveram comigo tanto em momentos bons quanto ruins.

Aos colegas e amigos do NEB e do LPBM: Cleiton, Daiana, Jailton, Alcineia, Érica, Perla, Monique, Mayara, Nivison, Renan, Federico e Guilherme Araujo pelo auxílio e pela presteza.

Ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – CPqGM (Fiocruz) pelo apoio financeiro e à Biblioteca do Centro pela disponibilidade de recursos para a realização desse trabalho.

Aos professores do CPqGM que contribuíram para o meu conhecimento e aprendizado.

À equipe do colegiado que sempre esteve disponível às minhas necessidades.

Aos componentes da banca por terem aceitado participar da minha defesa.

E, por fim, a todos aqueles que por um lapso não mencionei, mas que colaboraram para a minha formação: abraços a todos!

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

Arthur Schopenhauer

TAVARES, Aline da Silva. Prevalência e incidência de infecção pelo vírus da dengue em uma comunidade urbana: Um estudo de coorte. 62 f. i. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

RESUMO

A dengue é uma doença febril aguda transmitida pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. Em torno de 40% da população mundial vive em áreas tropicais e subtropicais sob risco de infecção e desenvolvimento da doença. No Brasil, a dengue é uma doença de grande impacto para a saúde pública. Entretanto, poucos estudos de coorte prospectiva foram realizados para estimar a incidência de infecções e para identificar grupos populacionais de maior risco para infecção. Identificar grupos de risco pode ajudar a orientar os programas de prevenção e controle da dengue, de modo a reduzir a carga da doença. Este estudo teve como objetivos determinar a soroprevalência e a densidade de incidência e fatores demográficos e socioeconômicos associados à infecção pelo vírus da dengue em uma comunidade urbana. Um estudo de coorte foi realizado nas comunidades de São Marcos e Pau da Lima, bairros periféricos de Salvador-BA que apresentam infra-estrutura sanitária deficiente. Foram incluídos 2.323 participantes com idade ≥ 5 anos, residentes em domicílios selecionados aleatoriamente na comunidade. A coorte foi recrutada entre janeiro e junho de 2010 e o seguimento se deu após um ano, entre janeiro e maio de 2011. Em 2010, durante visitas domiciliares, os moradores dos domicílios selecionados que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram entrevistados para obtenção de dados demográficos e socioeconômicos. Amostras de sangue foram coletadas, transportadas no mesmo dia para a FIOCRUZ e, após centrifugação, alíquotas de soro foram congeladas a -20°C . Este procedimento foi repetido durante o seguimento da coorte em 2011. O teste utilizado para detectar anticorpos específicos contra dengue nas amostras de soro foi o ELISA IgG indireto. Medidas de tendência central, de dispersão e frequências foram utilizadas para descrever as características demográficas e socioeconômicas da população. A soroprevalência e a soroincidência foram calculadas de acordo com essas características. IC de 95% foram calculados para os indicadores de prevalência e de incidência. Dos 2.323 participantes testados no estudo de base em 2010, 2.036 (87,6%; IC 95%: 86,2 - 88,9) foram soropositivos para a presença de anticorpos IgG contra a dengue. A soroprevalência de dengue foi semelhante entre homens e mulheres. A análise da soroprevalência estratificada por faixa etária mostrou que quanto maior a idade dos indivíduos maior a soroprevalência de dengue (10 a 15 anos $RP=1,75$ [IC 95% 1,50 - 2,04] e maiores de 15 anos 2,19 [IC 95% 1,90 - 2,52]). Indivíduos de cor parda e branca apresentaram menor soroprevalência do que a cor preta. Aqueles com maior renda per capita e maior escolaridade apresentaram maior soroprevalência. Dos 240 membros da coorte que tiveram as amostras negativas para a presença de anticorpos IgG contra a dengue, 116 apresentaram uma infecção primária inaparente durante o seguimento, o que corresponde a uma incidência de 53,9 (IC 95%: 44,7-64,4) infecções primárias

inaparentes por 100 pessoas-ano. Os resultados apresentados mostram que a dengue apresenta uma intensa transmissão em comunidades urbanas pobres do Brasil. A urgente necessidade de estratégias alternativas para controle da dengue no Brasil faz-se necessário, a exemplo de vacinas.

Palavras-chave: Dengue; Estudo de coorte; Prevalência; Densidade de incidência; Fatores de risco.

TAVARES, Aline da Silva. Prevalence and incidence of dengue virus infection in an urban community: A cohort study. 62 f. i. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2014.

ABSTRACT

Dengue fever is an acute febrile disease transmitted by the mosquito *Aedes aegypti*. Around 40% of the world population lives in tropical and subtropical areas at risk of infection and disease development. In Brazil, dengue is a disease of great impact on public health. However, few prospective cohort studies have been conducted to estimate the incidence of infections and to identify population groups at higher risk for infection. The identification of risk groups can help guide prevention programs and dengue control in order to reduce the burden of disease. This study aimed to determine the prevalence and incidence density and socioeconomic and demographic factors associated with dengue virus infection in an urban community. A cohort study was conducted in the communities of San Marcos and Pau da Lima, outskirts of Salvador-BA who have poor health infrastructure. About 2,323 participants aged ≥ 5 years, residents in households randomly selected in the community were included. The cohort was recruited between January and June 2010 and follow-up occurred after one year, between January and May 2011. In 2010, during home visits, residents of selected households agreed to participate and signed a consent form Informed and were interviewed to collect demographic and socioeconomic data. Blood samples were collected, transported the same day to FIOCRUZ and, after centrifugation, serum aliquots were frozen at -20°C . This procedure was repeated during follow-up of the cohort in 2011. Test used to detect specific antibodies in serum samples from dengue was IgG ELISA indirect. Absolute and relative frequencies were used to describe the demographic and socioeconomic characteristics of the population. The seroprevalence and seroincidence were calculated according to these characteristics by means of chi-square or Fisher's exact test. 95% CI were calculated for indicators of prevalence and incidence density. Of the 2,323 participants tested at baseline in 2010, 2,036 (87.6%, 95% CI: 86.2 to 88.9) were positive for the presence of IgG antibodies against dengue. The seroprevalence of dengue was similar between men and women. The analysis of seroprevalence by age group showed that the older individuals of higher seroprevalence of dengue (10 to 15 years PR = 1.75 [95% CI 1.50 to 2.04] and over 15 years 2, 19 [95% CI 1.90 to 2.52]). The brown and white individuals had a lower prevalence than black subjects. Higher income per capita and higher education showed a higher seroprevalence. Of the 240 members of the cohort who had negative samples for the presence of IgG antibodies against dengue fever, 116 had a silent primary infection during follow-up, corresponding to an incidence of 53.9 (95% CI: 44.7 to 64.4) inapparent primary infections per 100 person-years. The results show that dengue has an intense transmission in urban poor communities in Brazil. The urgent need for alternative strategies for dengue control in Brazil it is necessary, like vaccines.

Key words: Dengue; Cohort study; Prevalence; Incidence density; Risk factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Pirâmide representativa dos quadros clínicos da dengue (adaptado de: Kyle e Harris, 2008).....	22
Figura 2	Métodos diagnósticos para dengue de acordo com acessibilidade e confiabilidade (adaptado de WHO, 2009).....	23
Figura 3	Países ou áreas com risco de transmissão da dengue no mundo (Fonte: http://www.dengue.org.br/dengue_mapas.html . Adaptado de WHO, 2012.	26
Figura 4	Mapa da dengue em 2011 (http://www.dengue.org.br/dengue_mapas.html)	29
Figura 5	Área do bairro de Pau da Lima onde foi conduzido o estudo de coorte (2010 - 2011)	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Número de casos de dengue reportados a Organização Mundial da Saúde 1955 - 2010 (WHO, 2012).....	27
Gráfico 2	Soroprevalência de dengue (%) de acordo com a faixa etária no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2010.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e socioeconômicas dos participantes da coorte no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2010	42
Tabela 2	Fatores demográficos e socioeconômicos associados à soroprevalência de infecção por dengue no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2010..	45
Tabela 3	Características demográficas e socioeconômicas dos participantes com e sem seguimento no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2011	47
Tabela 4	Densidade de incidência de infecção primária por dengue no bairro de Pau da Lima, Salvador-BA, de acordo com características sócio-demográficas (2010).....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centro de Prevenção e Controle de Doenças
CPqGM	Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz
DENV	Vírus da dengue
DENV1	Vírus da dengue sorotipo 1
DENV2	Vírus da dengue sorotipo 2
DENV3	Vírus da dengue sorotipo 3
DENV4	Vírus da dengue sorotipo 4
ELISA	(Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
FD	Febre da dengue
FDH	Febre hemorrágica da dengue
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IH	Teste de Inibição de Hemaglutinação
MS	Ministério da Saúde
NS1	Proteína não-estrutural1
NS2	Proteína não-estrutural2
NS3	Proteína não-estrutural3
NS4	Proteína não-estrutural4
NS5	Proteína não-estrutural5
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa
SECOMP	Secretaria de Combate à Pobreza e às Desigualdades Sociais
SCD	Síndrome de choque por dengue
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	AGENTE ETIOLÓGICO.....	18
2.2	TRANSMISSÃO.....	19
2.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	20
2.4	DIAGNÓSTICO DE DENGUE	22
2.5	EPIDEMIOLOGIA	25
2.6	MEDIDAS DE CONTROLE	32
3	OBJETIVOS	34
3.1	GERAL.....	34
3.2	ESPECÍFICOS	34
4	METODOLOGIA	35
4.1	DESENHO DO ESTUDO	35
4.2	LOCAL E POPULAÇÃO ESTUDADA	35
4.3	SELEÇÃO DA AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	36
4.4	COLETA DE DADOS E AMOSTRAS DE SANGUE	37
4.5	TESTES LABORATORIAIS	38
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	38
4.7	ANÁLISE DE DADOS	39
4.7.1	Descrição da população estudada	39
4.7.2	Estimativa dos indicadores de prevalência	40
4.7.3	Estimativa dos indicadores de densidade de incidência	40
4.7.4	Investigação de fatores associados à infecção	41
5	RESULTADOS	42
5.1	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	42

5.2	PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PRÉVIA POR DENGUE	43
5.3	INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO INCIDENTE POR DENGUE	46
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÕES	53
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXO - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada por um flavivírus conhecido como vírus da dengue. Sua transmissão se dá pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. A cada ano, 50 a 100 milhões de casos de dengue ocorrem no mundo, incluindo 500.000 casos de febre hemorrágica e 22.000 mortes por causa da doença, a maioria entre crianças (CDC, 2013). No Brasil, mais de 1 milhão de casos da doença foram notificados em 2010 e o número de casos em 2013 foi ainda maior que o de 2010 (1,5 milhões), em decorrência da introdução do sorotipo 4 e circulação dos 4 sorotipos (BRASIL, 2013). Apesar do grande investimento na prevenção da doença através de educação e ações de controle do vetor, a incidência anual da dengue continua a ascender.

Um dos motivos para o difícil controle da dengue é a acentuada adaptação do mosquito vetor ao meio urbano, associado às mudanças climáticas, demográficas e sociais ao longo dos anos (GUBLER, 1998; DONALÍSIO; GLASSER, 2002). Atualmente cerca de 84% da população brasileira vive em centros urbanos, sendo que mais de 11 milhões de brasileiros vivem em comunidades denominadas pelo IBGE como aglomerados subnormais. Em algumas capitais como Salvador, 26% da população vive neste tipo de comunidade (IBGE, 2010). Estas localidades costumam carecer de infraestrutura sanitária, apresentar coleta de lixo deficiente e abastecimento de água irregular e este é um cenário propício ao surgimento de focos de reprodução do *Aedes aegypti* (CATÃO, 2010).

Apesar da potencial importância dessas comunidades pobres na manutenção da transmissão da dengue, poucos estudos de coorte prospectiva foram realizados nestas comunidades no Brasil para estimar a incidência de infecções por dengue e para identificar grupos populacionais de maior risco para infecção pelo vírus. A identificação de grupos de risco para infecção pela dengue é fundamental em um contexto em que nos aproximamos da disponibilidade de uma vacina eficaz contra dengue, mas cuja produção mundial será insuficiente para atender a demanda. Priorizar o uso nos grupos

mais vulneráveis à infecção dependerá do conhecimento sobre quais são estes grupos. Adicionalmente, a identificação desses grupos contribuirá com o conhecimento da epidemiologia da doença, ajudando, assim, a orientar os programas de prevenção e controle da dengue, de modo a reduzir a carga da doença (SHEPARD et al., 2014).

Por fim, é urgente que novas estratégias de prevenção sejam desenvolvidas e avaliadas, visto que, apesar dos esforços para o controle da dengue, o Brasil continua a conviver com a transmissão endêmica da doença e segue sob o risco contínuo de novas epidemias. A identificação de grupos e características sócio-demográficas de risco para dengue tem o potencial de contribuir na identificação de populações e locais alvo para possíveis intervenções contra a dengue.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AGENTE ETIOLÓGICO

A dengue, doença febril aguda transmitida pela picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, é uma arbovirose causada pelo vírus da dengue. O vírus da dengue é um RNA-vírus com quatro sorotipos antigenicamente distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (GUBLER, 1998). Os quatro sorotipos do vírus da dengue diferem na sequência de aminoácido das proteínas do envelope viral em 25% a 40% (FIELDS; KNIPE; HOWLEY, 2007).

O vírus da dengue pertence à família *Flaviviridae*, ao gênero *Flavivirus*, e possui 50 nm de diâmetro. O genoma do vírus da dengue é uma fita simples de RNA de polaridade positiva composta por aproximadamente 11.000 nucleotídeos. As regiões 5' e 3' exercem um papel importante na regulação da tradução e da síntese do RNA viral. A tradução do RNA codifica um polipeptídeo que será processado por proteases celulares, gerando as proteínas componentes do vírus (OLIVEIRA, 1994; ROSS, 2010; BACK; LUNDKVIST, 2013).

O vírus é composto por 3 tipos de proteínas estruturais e 7 tipos de proteínas não-estruturais. Uma das proteínas estruturais está localizada no núcleo protéico (proteína C), que rodeia a fita única de ácido ribonucleico (RNA) formando o nucleocapsídeo. O segundo tipo de proteína estrutural está localizado na membrana (proteína M). O terceiro tipo está localizado no envelope lipoprotéico (proteína E), e está envolvida no processo de ligação viral ao receptor das membranas celulares do hospedeiro (HENCHAL; PUTNAK, 1990; GUZMAN et al., 2010). As 7 proteínas não estruturais NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 estão envolvidas na replicação viral e são encontradas em células infectadas. (HALSTEAD, 2008; GUZMAN et al., 2010).

2.2 TRANSMISSÃO

O principal vetor do vírus da dengue é a fêmea hematófaga do mosquito *Aedes aegypti*, artrópode que, após adquirir o vírus durante um repasto sanguíneo em um hospedeiro infectado, pode se alimentar em outros hospedeiros e transmitir o patógeno para um indivíduo sadio ao injetar a saliva contendo o vírus da dengue. É na glândula salivar do mosquito que o vírus se aloja e se reproduz. Após o período em que o mosquito se infecta até o momento em que ele se torna transmissor, que dura de 4 a 10 dias, a fêmea adulta é capaz de transmitir o patógeno até o fim da vida. O risco de transmissão do vírus de um humano para um mosquito se dá na fase de viremia, que vai do dia anterior ao início do sintoma de febre e permanece até por volta do sexto dia da enfermidade (BRASIL, 2005; NEVES, 2002; WHO, 2012).

O ciclo de vida do *Aedes* spp. compreende as fases de ovo, larva, pupa e adulto, ou seja, são holometábolos, desenvolvendo-se pela metamorfose completa. A média de vida do mosquito adulto varia de 15 a 20 dias. Se a fêmea grávida, que pode pôr de 100 a 300 ovos por postura, encontra-se infectada pelo vírus da dengue, pode haver a transmissão vertical (transovariana), onde as larvas já nascem infectadas pelo vírus (FUNASA, 2001; NEVES, 2002). Um estudo realizado por Joshi et al. (2002) mostrou que houve transmissão vertical em sucessivas gerações de mosquitos vetores, o que pode representar um importante mecanismo de manutenção do patógeno na natureza.

O *Aedes aegypti* é um mosquito urbano que habita regiões tropicais e subtropicais do mundo, encontra-se presente principalmente em áreas domiciliares e peridomiciliares e é menos freqüente em ambientes silvestres e áreas de menor concentração humana. Os principais criadouros para o *A. aegypti* são recipientes artificiais que possibilitam o acúmulo de água, como tanques e cisternas destampadas, pneus, latas, copos e vasos de plantas, dentre outros. O *Aedes* spp. possui hábito de hematofagia diurno, preferencialmente ao amanhecer e ao entardecer (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

O *Aedes albopictus*, também conhecido como “mosquito tigre asiático”, é considerado o vetor de segunda importância na transmissão da dengue após o *A. aegypti*. É uma espécie originada na Ásia que foi detectada pela primeira vez no Brasil em 1986, nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. (KNUDSEN, 1995; FUNASA, 2001; BRASIL, 2005). O *Aedes albopictus* possui uma maior resistência ao frio do que o *Aedes aegypti* e procura os mesmos tipos de criadouros para a oviposição. Ambas as espécies possuem aspectos biológicos semelhantes (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Todos os quatro sorotipos do vírus da dengue são capazes de causar três diferentes apresentações clínicas típicas da doença: a dengue clássica, a febre hemorrágica da dengue e a síndrome do choque por dengue. A dengue clássica, síndrome benigna que dura até 7 dias e é comumente chamada de febre da dengue (FD), é a forma clínica mais comum. Ela se manifesta por febre, geralmente alta, e pode vir acompanhada por cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, erupção cutânea, plaquetopenia e leucopenia. Sintomas como diarreia, anorexia, náuseas e vômitos também podem ser observados nessa apresentação da doença. A febre hemorrágica da dengue (FHD) é caracterizada pela presença de sintomas mais graves, que, em geral, se manifestam após a defervescência, do terceiro ao sétimo dia de sintomas. Podem ocorrer hemorragias, hepatomegalia, extravasamento plasmático e plaquetopenia acentuada. Em casos mais graves, a doença pode evoluir com hipotensão e choque, caracterizando a síndrome de choque por dengue (SCD). Esta forma clínica pode levar a óbito em 12 a 24 horas mesmo, com um tratamento de suporte adequado (WHO, 1997; GUBLER, 1998; BRASIL, 2005, 2006; BACK; LUNDKVIST, 2013).

Um aspecto importante a ser considerado é que a SCD, que pode afetar indivíduos de todas as idades, ocorre com maior frequência em crianças com menos de 15 anos de idade ou indivíduos que tiveram uma infecção prévia por um vírus da

dengue de sorotipo distinto do causador da atual infecção (WHO, 1997). As reações entre os anticorpos de memória contra o vírus da dengue de uma primeira infecção e as partículas virais infectantes de uma segunda infecção facilitam a fagocitose via ligação com receptores Fc dos monócitos e macrófagos, resultando em aumento da replicação no interior destas células. Este fenômeno é conhecido como aumento da infecção dependente de anticorpos. Apesar de a infecção secundária ser considerada o principal fator de risco associado ao desenvolvimento de formas graves da dengue, outros fatores relacionados ao hospedeiro (idade, sexo, intervalo de tempo entre as infecções, etnia, co-morbidades, status nutricional e fatores genéticos) em interação com fatores relacionados à virulência do patógeno como o sorotipo infectante e o genótipo viral formam um complexo mecanismo de determinação da gravidade, cuja contribuição de cada fator pode variar de caso para caso (BACK; LUNDKVIST, 2013; GUZMÁN; KOURI, 2002; GUZMAN; ALVAREZ; HALSTEAD, 2013).

Quando um indivíduo é infectado por um dos sorotipos do vírus da dengue, ele permanece imune para este sorotipo (imunidade homotípica) pelo resto da vida. Pode também haver, temporariamente, imunidade cruzada (heteróloga) contra os outros sorotipos, mas esta imunidade não é duradoura (TAUIL, 2001).

Infecções subclínicas e assintomáticas também ocorrem com frequência. (FIGUEIREDO, 2003). Estima-se que, de todas as infecções pelo vírus da dengue no mundo, em torno de 50% sejam assintomáticas e que apenas uma pequena fração dos casos sintomáticos seja reportada ao sistema de vigilância para a dengue (Figura 1) (KYLE; HARRIS, 2008).

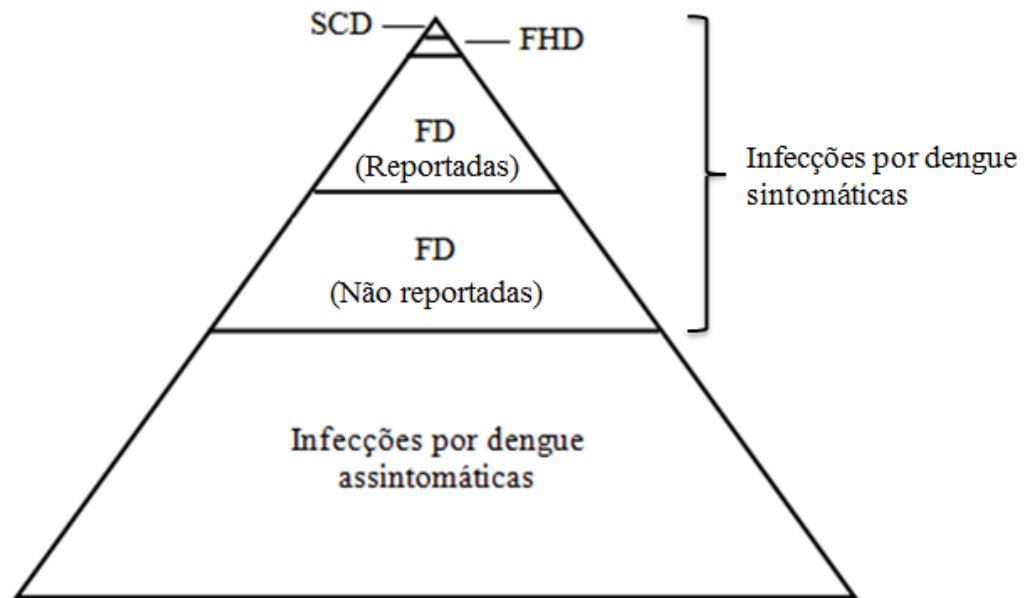


Figura 1. Pirâmide representativa dos quadros clínicos da dengue (adaptado de: KYLE; HARRIS, 2008).

2.4 DIAGNÓSTICO DE DENGUE

O diagnóstico precoce da dengue e o cuidado clínico são necessários para prevenir que a doença evolua para complicações. Nesse sentido, o emprego de testes laboratoriais é necessário para identificar corretamente pacientes com dengue, uma vez que o diagnóstico diferencial da dengue inclui um grande espectro de doenças que apresentam quadros clínicos similares, como leptospirose, sarampo, rubéola, influenza, enterovirose, dentre outras (WHO, 1997, 2012; GUBLER, 1998).

A escolha do teste de diagnóstico de dengue depende da finalidade e do momento no curso da doença em que o teste será usado. Os testes podem ser utilizados para diagnóstico precoce, investigação de surtos, vigilância epidemiológica e na avaliação da eficácia de vacinas. Os métodos diagnósticos podem ser indiretos, a exemplo das sorologias para detecção de anticorpos específicos contra dengue do tipo IgM e IgG, e diretos, através do isolamento viral, da detecção do RNA viral ou da

detecção do antígeno NS1 do vírus da dengue. Vale mencionar que para a realização de testes sorológicos, a coleta da amostra de sangue deve ser realizada mais tardiamente no curso da doença (após o 7º dia), ou de forma pareada, sendo a 1ª amostra coletada nos primeiros dias após o início dos sintomas e a segunda na fase de convalescença. Em contrapartida, as técnicas diretas devem ser empregadas nos primeiros dias após o início dos sintomas. Nesta fase da doença, as técnicas diretas possuem maior sensibilidade quando comparadas às técnicas sorológicas. Os tipos de testes de acordo com a acessibilidade e a confiabilidade são demonstrados na figura 2 (HENCHAL; PUTNAK, 1990; WHO, 2009; PEELING et al., 2010).

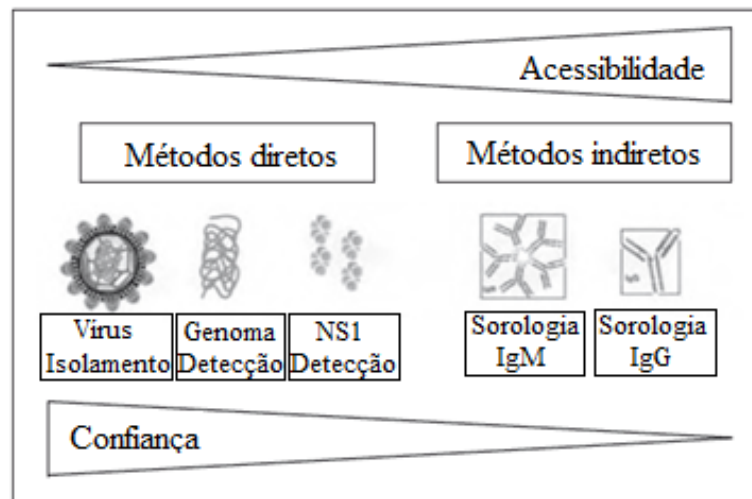


Figura 2. Métodos diagnósticos para dengue de acordo com acessibilidade e confiabilidade (adaptado de WHO, 2009).

A produção de anticorpos IgM e IgG contra o vírus da dengue faz parte da resposta imune produzida pelo organismo, principalmente direcionada ao envelope viral. Essa resposta pode variar de acordo com o tipo de infecção, sendo distinta para infecções primárias e secundárias (CDC, 2012). Em uma infecção primária, o anticorpo IgM para dengue aparece por volta do 5º dia da infecção, seguido de anticorpos IgG, que surgem cerca de uma a duas semanas depois. Já na infecção secundária, níveis elevados de IgG são identificados na fase aguda da doença e os níveis de IgM apresentam-se mais baixos (BUCHY P., 2006).

Considerado previamente como o melhor teste sorológico para dengue, o teste de inibição por hemaglutinação (HI) está em desuso por ser um método demorado e trabalhoso. Ainda assim, a Organização Mundial de Saúde (WHO) recomenda o seu uso em estudos epidemiológicos para determinar a prevalência de anticorpos contra dengue e a incidência de soroinfecção. Para detectar infecções incidentes, o teste necessita de amostras de soro pareadas. Além disso, a HI possui especificidade limitada devido a ocorrência de reações cruzadas com outros flavivírus (GUBLER, 1998; VORNDAM; KUNO, 1997).

Atualmente, a técnica Ensaio Imunoenzimático (ELISA) IgM de captura é o método sorológico mais utilizado pelos laboratórios e possibilita a confirmação de infecções agudas por dengue. O anticorpo anti-IgM é detectável na amostra de soro de um indivíduo entre 5 e 60 dias após o período de viremia. Essa técnica é de fácil execução e um número considerável de amostras pode ser processado ao mesmo tempo (SOUZA, 2008; CDC, 2012).

A técnica ELISA IgG de captura e o ELISA IgG indireto são métodos frequentemente utilizados para identificar anticorpos específicos contra dengue, indicativos de infecção pregressa. Os anticorpos IgG contra dengue são geralmente detectáveis por muitos anos após uma infecção pelo vírus da dengue, sendo, dessa forma, um marcador ideal para estudos de soroprevalência. Além de ter a vantagem de ser mais fácil de executar, é adequado para estudos em grande escala (CHUNGUE et al., 1989). Quando se dispõe de amostras de sangue seriadas coletadas de um mesmo indivíduo após um determinado intervalo, pode-se também determinar a soroincidência de infecções pelo vírus por meio desta técnica. Além disso, os níveis de IgG são elevados mesmo após infecções assintomáticas ou leves, permitindo, assim, a determinação de infecções inaparentes.

A técnica de detecção de antígenos virais, no caso da dengue, da proteína não estrutural NS1, é tipicamente realizada por ELISA. É uma técnica de fácil execução com alta especificidade, entretanto, a sensibilidade varia entre 49% a 59%. É utilizado para o

diagnóstico da dengue na fase inicial, pois o antígeno NS1 está presente no soro durante o período de viremia (HALSTEAD, 2008; PEELING et al., 2010; BLACKSELL et al., 2011). Já para a técnica de isolamento viral, método considerado sensível e específico, a amostra de sangue deve ser coletada nos primeiros 5 dias da doença. O método consiste no isolamento e detecção do vírus através da cultura contendo células do mosquito. Para a identificação do sorotipo, após a identificação do vírus em células infectadas, ensaios de imunofluorescência usando anticorpos monoclonais podem ser utilizados (BUCHY, 2006; PEELING et al., 2010). A detecção do RNA do vírus da dengue em amostras de soro de indivíduos infectados pode ser feita por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em amostras coletadas nos 7 primeiros dias de sintomas. Esta técnica também tem a vantagem de permitir detectar o sorotipo infectante do vírus. Entretanto, a correta manipulação das amostras se faz necessária para evitar contaminação, como precaução aos resultados falso-positivos (SOUZA, 2008; CDC, 2012).

2.5 EPIDEMIOLOGIA

A dengue originou-se em ciclos silvestres envolvendo macacos e mosquitos. Com o tempo, houve uma adaptação do vírus e expansão do ciclo para os humanos. A primeira descrição de uma doença compatível com dengue foi encontrada em uma enciclopédia chinesa datada de 265 e 420 (d.C.). Entre os anos de 1779 e 1780 epidemias provavelmente ocasionadas pelo vírus da dengue ocorreram na África, Ásia e América do Norte. Atualmente existem registros de surtos de dengue em todos os continentes, exceto na Antártica, entretanto, as áreas tropicais e subtropicais são aquelas onde o risco de transmissão do vírus é maior (Figura 3) (OLIVEIRA, 1994; GUBLER, 1998).



Figura 3. Países ou áreas com risco de transmissão da dengue no mundo (Fonte: http://www.dengue.org.br/dengue_mapas.html. Adaptado de WHO, 2012).

A dengue é uma doença de grande impacto para a saúde pública mundial (BRASIL, 2011). Nas últimas décadas, o número de casos de dengue no mundo teve um crescimento acentuado (Gráfico 1). Atualmente, cerca de metade da população mundial vive em áreas sob risco de infecção e o aumento da transmissão é predominante em áreas urbanas. Em 2010, 1,6 milhões de casos foram reportados apenas nas Américas, dos quais 49.000 foram casos graves da doença. (WHO, 2012).

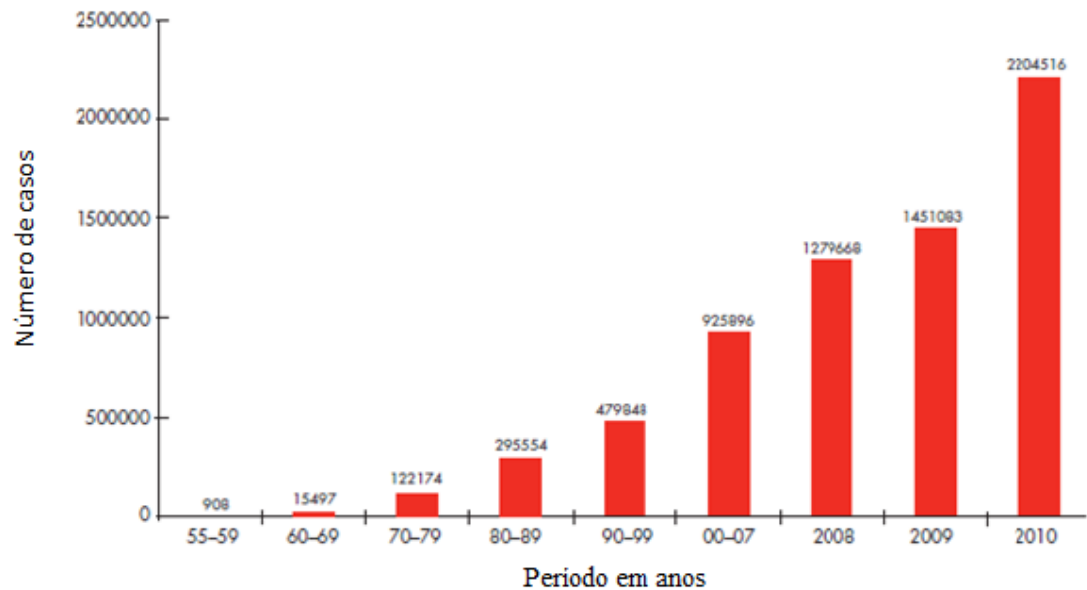


Gráfico 1. Número de casos de dengue reportados a Organização Mundial da Saúde de 1955-2010 (WHO, 2012).

Provavelmente a dengue foi introduzida no Brasil no período colonial, quando os mosquitos foram transportados da África através do comércio marítimo e do tráfico de escravos (SILVA; ANGERAMI, 2008). Existem relatos de epidemias possivelmente causadas pelo vírus da dengue no Brasil do século XIX, entre 1844 e 1849, ocorridas no sul do país e posteriormente em São Paulo, em 1916. Em 1923 foi descrita uma epidemia em Niterói, cujas características clínicas dos pacientes sugerem que a causa tenha sido a dengue. Até a década de 1970, como consequência de programas de combate à transmissão da febre amarela, a proliferação do principal vetor transmissor da dengue foi controlada nas Américas Central e do Sul (SOUZA, 2008). Porém, a partir de 1970, com a suspensão dos programas de combate ao vetor, houve uma reinfestação do *Aedes aegypti*, seguida de novas epidemias.

Em 1978 ocorreu uma epidemia de dengue na América do Sul causada pelo DENV-1, onde mais de 5 milhões de pessoas foram infectadas a princípio na Venezuela, Colômbia e Guianas. Em 1981, a dengue chegou ao Brasil causando um surto localizado em Roraima, onde os sorotipos DENV-1 e DENV-4 foram isolados. Em

1986 registrou-se uma epidemia na cidade do Rio de Janeiro, causada pela introdução do DENV-1, atingindo também algumas capitais do nordeste nos anos subsequentes. O sorotipo DENV-2 foi introduzido em 1990, também na cidade do Rio de Janeiro, e expandiu-se rapidamente para outros estados brasileiros. Durante esta epidemia, casos de dengue hemorrágica causados por esse sorotipo foram registrados. O sorotipo DENV-3 foi primeiramente isolado de um indivíduo na cidade do Rio de Janeiro em 2001, e em 2002 houve uma rápida disseminação para centenas de cidades brasileiras (GLUBER, 1998; TEIXEIRA et al., 2005; BARRETO et al., 2008; SOUZA, 2008; TEIXEIRA et al., 2009). Desde então, grandes epidemias foram registradas no país pelos sorotipos 1, 2 e 3.

Durante a epidemia de 2002, mais de 700 mil casos da doença foram registrados (SOUZA, 2008). Em 2010, o sorotipo 4 foi introduzido no país e mais de 1 milhão de casos foram notificados. Em 2013, o número de casos notificados de dengue passou de 1,4 milhão em decorrência da circulação dos 4 sorotipos, com o predomínio do sorotipo 4, que representou 60% das notificações. Apesar do aumento dos casos notificados em 2013, houve uma grande redução dos casos de dengue hemorrágica e dos óbitos pela doença (SVS, MS, NT, 2010; BRASIL, 2013).

Atualmente, 157 municípios brasileiros encontram-se em situação de risco de transmissão da dengue e 525 em situação de alerta, dados apresentados com base no Levantamento Rápido de Índice para *Aedes aegypti* (LIRAA) (BRASIL, 2013). O mapa da dengue (figura 4) apresenta a situação atual sobre os níveis de risco de transmissão da doença nos estados do Brasil. A Bahia é um dos estados que se encontra em uma área de risco muito alto de transmissão da dengue.

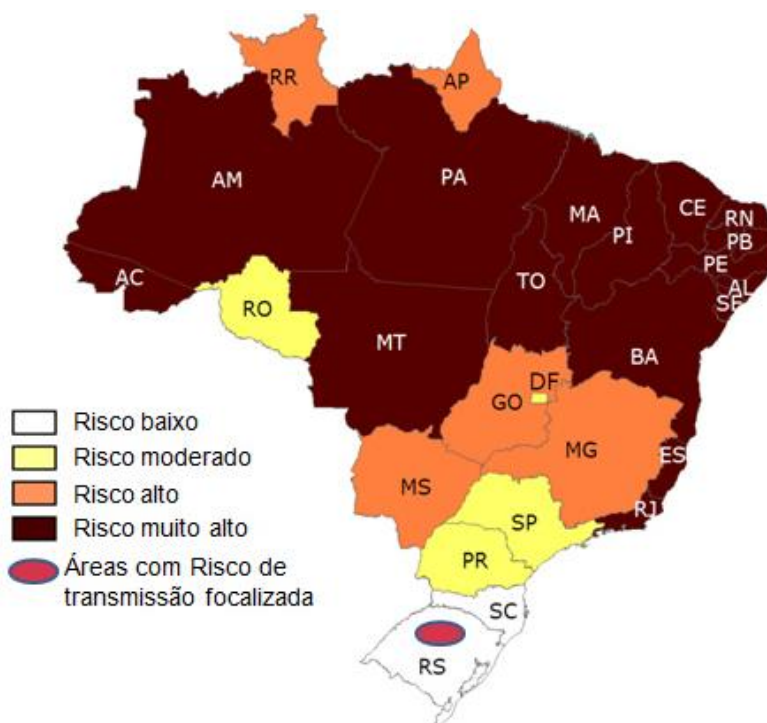


Figura 4. Mapa da dengue em 2011 (http://www.dengue.org.br/dengue_mapas.html)

Um estudo prospectivo realizado entre 1998 e 1999 por Teixeira et al. (2002) na cidade de Salvador-BA, incluiu 1515 indivíduos de 30 distintos espaços intra-urbanos da cidade e encontrou soroprevalência de 68,7% para toda cidade, sendo maior nas áreas de piores condições de vida. Para a análise da soroincidência, 595 destes indivíduos participaram do segundo inquérito e a soroincidência anual de infecção por dengue foi de 70,6%, igualando-se em todas as áreas de diferentes condições de vida. Quando os dados do estudo foram comparados com os dados do sistema de informação de agravos e notificação do governo, foi observado que, em uma estimativa com base na amostra da população do estudo, apenas 0,06% das infecções por dengue que ocorreram no período foram notificados.

Um estudo realizado por Braga et al. (2010) incluiu 2.833 indivíduos para investigar a soroprevalência de dengue e fatores de risco em distintas áreas socioeconômicas entre 2005 e 2006 em Recife, Brasil. O teste ELISA IgG que detecta anticorpos anti-dengue foi utilizado para a análise das amostras coletadas. Os

resultados mostraram que na área mais pobre da cidade, a soroprevalência foi de 91,1%. Já na área incluída no estudo que possuía status socioeconômico mais elevado, a soroprevalência foi menor, com 74,3% dos indivíduos soropositivos. Das crianças incluídas no estudo que residiam na área mais pobre, 59% até 5 anos de idade já haviam sido expostas ao vírus da dengue. Dos indivíduos de 5-14 anos que residiam na área mais pobre, 84% apresentaram IgG positivo para dengue, contra 69,9% das crianças que residiam na área mais rica.

A dengue atinge as diversas classes econômicas da sociedade, porém, a carga maior concentra-se em comunidades que vivem em ambientes favoráveis à proliferação do vetor (WHO, 2009). A emergência da resistência do vetor a inseticidas, as mudanças demográficas como o crescimento populacional e a urbanização, gerando grandes adensamentos populacionais nos centros urbanos de países em desenvolvimento, aliados a falta de saneamento básico, condições inadequadas de habitação, de coleta de lixo, e de abastecimento de água e uma desarticulação do sistema de vigilância e controle do vetor, como o ocorrido nas américas na segunda metade do século XIX contribuíram para o surgimento de epidemias em diversas áreas do mundo, principalmente nas regiões tropicais (GUBLER, 1998). A fácil adaptação do mosquito da dengue ao espaço geográfico urbano, onde existe alimento em abundância e locais para reprodução e repouso do vetor também favoreceu a reemergência da dengue. Além disso, os avanços nos meios para o deslocamento geográfico possibilitaram a dispersão do vírus e do mosquito (CATÃO, 2011).

Outro fator relevante associado ao risco de infecção pelo vírus da dengue está relacionado ao sexo e a idade do indivíduo. Cardoso et al. (2011) analisaram o perfil epidemiológico dos indivíduos que tiveram dengue em Vitória-ES, no Brasil, no período de 2000 a 2009, objetivando identificar grupos associados a maior incidência e gravidade da doença. Os dados foram coletados através do Sistema de Informação de Agravos e Notificação do governo. Os achados do estudo mostraram maior incidência em indivíduos do sexo feminino. De acordo com Cardoso et al. (2011), duas possíveis

hipóteses podem explicar esse achado: o fato de que as mulheres passam um tempo maior em suas residências, conseqüentemente, ficando mais expostas ao risco de infecção, já que o *Aedes aegypti* habita preferencialmente as áreas domiciliares e peridomiciliares. Além disso, as mulheres buscam os serviços de saúde mais do que os homens. Dessa forma, infecções em indivíduos do sexo feminino podem ser notificadas em proporções maiores do que aquelas nos homens. Em relação à idade, foi observado um aumento crescente de infecções em indivíduos menores de 15 anos no período de 2000 a 2009.

Teixeira et al. (2012) realizaram um estudo prospectivo entre 1998 e 2000 para estimar a soroincidência de dengue em crianças residentes em Salvador-Bahia. A faixa etária do estudo foi de 0 a 3 anos, selecionados aleatoriamente em 24 áreas urbanas da cidade. A técnica laboratorial utilizada foi o ELISA IgG para detecção de anticorpos contra dengue. Das 625 crianças incluídas em 1998, a soroprevalência foi de 26,6%. Para a análise da soroincidência, das 289 crianças que não tinham anticorpos IgG contra dengue e que foram seguidas, 33,2% passaram a testar positivo para o IgG. De acordo com Teixeira, os dados gerados pelo sistema de vigilância em junção com os dados coletados de estudos sorológicos podem colaborar na prevenção de formas graves da dengue, além de identificar grupos de risco para a infecção, ajudando a definir os grupos de indivíduos que poderiam ser prioridade para vacinação quando uma vacina estiver disponível.

Estudos sobre a soroincidência e soroprevalência de dengue no Brasil em comunidades pobres são escassos e necessitam de maior atenção por parte dos pesquisadores e dos governantes para uma maior compreensão sobre a epidemiologia da dengue em comunidades que carecem de saneamento básico, abastecimento de água adequado e adequada condição de moradia.

Em vista disto, é importante mencionar a necessidade de estudos de coorte e de vigilância ativa, que permitem determinar a incidência de infecções por dengue, possibilitando estimar melhor a carga da dengue, captando dados que geralmente são

subestimados pelo sistema passivo de vigilância e notificação. Além disso, esses dados coletados fidedignamente podem colaborar com o sistema nacional de vigilância epidemiológica, ajudando a estimar o impacto econômico que a doença para o país, os custos necessários para investimento em melhorias nas comunidades e na avaliação do cenário para uma possível introdução de uma vacina contra a dengue (STANDISH et al., 2010; WICHMANN et al., 2011).

2.6 MEDIDAS DE CONTROLE

Silva; Angerami (2008) sustentam que a importância de se conhecer as doenças emergentes e os diversos fatores que podem interagir e facilitar a propagação destas doenças está em alcançar o efetivo controle. É importante mencionar que não existem drogas antivirais ou vacinas disponíveis para o tratamento e controle, respectivamente, das infecções por dengue no mundo. Embora diversos tipos de vacinas contra a dengue estejam em fase de desenvolvimento, uma vacina de alta eficácia capaz de induzir a imunidade duradoura contra os 4 sorotipos do vírus permanece como um desafio. Dessa forma, adotar medidas como o combate ao vetor é fundamental para evitar a ocorrência de surtos e de epidemias de dengue (HEINZ; STIASNY, 2012; BRASIL, 2009).

Os métodos de combate vetorial estão relacionados ao saneamento básico, informação e educação da população e combates químicos, físicos e biológicos ao vetor. O controle químico consiste na aplicação de inseticidas e larvicidas respectivamente em focos dos mosquitos e de larvas do vetor. O controle biológico é realizado através do uso de organismos vivos, predadores ou parasitas do *Aedes* spp. Já o controle físico, foca a remoção e extermínio dos criadouros de larvas, visando a interrupção do ciclo biológico do mosquito. Outra ferramenta atualmente importante no controle do mosquito é o geoprocessamento, que consiste na análise espacial dos

dados, mapeamento e identificação das áreas críticas e de risco (NEVES, 2002; SOUZA, 2008).

Cabe citar o trabalho de Beatty et al. (2010), onde representantes e especialistas em dengue de 22 países reuniram-se para discutir sobre o sistema de vigilância para dengue, e recomendaram que países endêmicos façam notificações obrigatórias de casos ao governo e que o sistema eletrônico de informação seja eficiente com a finalidade de detecção precoce de surtos.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Estudar a epidemiologia da transmissão do vírus da dengue no meio urbano.

3.2 ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de infecções prévias pelo vírus da dengue em uma comunidade urbana segundo características sócio-demográficas.
- Estimar a densidade de incidência de infecção pelo vírus da dengue em uma comunidade urbana segundo características sócio-demográficas.
- Investigar fatores demográficos e socioeconômicos associados à prevalência e à incidência de infecção pelo vírus da dengue.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Um estudo epidemiológico observacional de coorte prospectiva foi utilizado para identificar infecções prévias e incidentes pelo vírus da dengue em uma comunidade urbana. A coorte foi iniciada por um estudo de corte transversal, realizado entre os meses de janeiro e junho de 2010, que permitiu estimar a prevalência de infecções prévias pelo vírus da dengue. O seguimento da coorte foi realizado um ano depois, entre os meses de janeiro e maio de 2011. Os participantes da coorte que tiveram sorologia negativa para dengue (ELISA IgG não reagente) em 2010 foram testados novamente para dengue em 2011 e a identificação de soroconversões no ELISA IgG para dengue permitiu estimar a incidência de infecção primária pelo vírus. Por fim, foi investigada a existência de associação de características sócio demográficas com a prevalência e com a incidência de infecções pelo vírus da dengue.

4.2 LOCAL E POPULAÇÃO ESTUDADA

O estudo foi realizado na comunidade de Pau da Lima, situada na periferia de Salvador-Bahia. Esse bairro é formado por colinas e vales densamente povoados, com uma população estimada em mais de 120 mil pessoas, segundo dados coletados do censo de 2010 (IBGE, 2010; Reis *et al.*, 2008). Essa comunidade apresenta infraestrutura sanitária deficiente, como consequência da ocupação irregular do solo e baixa cobertura de serviços como rede de esgoto e coleta de lixo, situação similar ao que se observa em outras comunidades pobres de Salvador (SECOMP, 2005). A figura 5 mostra a área do estudo (0,46 Km²), representada por 3 vales delimitados pela linha vermelha no mapa.



Figura 5: Área do bairro de Pau da Lima onde foi conduzido o estudo de corte (2010 – 2011).

Entre 2008 e 2009 foi realizado um censo na área do estudo sendo identificadas 5.404 construções, das quais 3.902 eram domicílios habitados com 12.908 indivíduos residentes.

4.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Em 2010, 965 dos domicílios identificados na área do estudo durante o censo foram selecionados aleatoriamente e todos os 3.412 residentes, com idade ≥ 5 anos, que dormissem 3 noites ou mais em um dos domicílios selecionados, foram convidados para compor a coorte. Visitas aos domicílios selecionados foram realizadas entre janeiro e junho de 2010 e os residentes destes domicílios que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A equipe de pesquisa realizou até três visitas em cada um dos domicílios selecionados para fins de inclusão dos seus moradores no estudo. Como critérios de

inclusão, considerou-se residentes dos domicílios selecionados, de ambos os sexos, com idade ≥ 5 anos, que dormissem 3 noites ou mais nas residências. Indivíduos que não foram encontrados após as três visitas não foram convidados a participar da coorte. Indivíduos que se recusaram a participar do estudo também não foram incluídos.

4.4 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS DE SANGUE

Durante as visitas domiciliares para o recrutamento da coorte, técnicos da equipe, devidamente treinados, entrevistaram os participantes utilizando questionários padronizados para coletar dados demográficos (idade, sexo e cor) e socioeconômicos (nível de escolaridade, renda domiciliar per capita, ocupação e recebimento de bolsa família). Os questionários foram duplamente digitados em um banco de dados no programa Epi Info versão 3.5.2. e a digitação foi validada usando o mesmo programa.

Foram coletados 10mL de sangue de cada participante para a análise sorológica. Após a coleta, as amostras de sangue foram devidamente identificadas, acondicionadas em caixas térmicas e transportadas no mesmo dia para a FIOCRUZ, onde foram mantidas sob refrigeração a 4°C até o dia seguinte, quando foram centrifugadas a 3000RPM para separação do soro. O soro foi aliquoteado e congelado a -20°C até o momento da análise.

Com o seguimento da coorte, o procedimento executado na coleta de dados e das amostras no ano de 2010 foi refeito entre janeiro e maio de 2011. Os técnicos da equipe retornaram aos domicílios dos participantes e realizaram nova entrevista e coleta de sangue. Os procedimentos de entrada de dados coletados em um banco de dados e de transporte, refrigeração, separação do soro e aliquotagem para posterior análise foram os mesmos adotados em 2010.

4.5 TESTES LABORATORIAIS

Kits de ELISA IgG indireto para detecção de anticorpos IgG contra a dengue (Panbio, Austrália) foram utilizados de acordo com as instruções do fabricante. Este kit permite classificar as amostras de soro em positiva, faixa cinza (ou duvidosa) e negativa, baseado nos valores de absorvância das mesmas. O ELISA IgG foi feito para todos os participantes do estudo de base, realizado em 2010. Os participantes que tiveram IgG negativo como resultado do ELISA realizado na amostra de soro coletada em 2010 tiveram a amostra de soro coletada em 2011 testadas para presença de IgG contra dengue, a fim de identificar soroconversões de um ano para o outro.

Como controle de qualidade, foram selecionadas aleatoriamente 80 amostras de soro, 20 negativas e 20 positivas de cada um dos dois anos do estudo, para serem retestadas pelo mesmo kit ELISA IgG. A concordância entre os resultados dos testes foi determinada pelo Índice Kappa, que demonstrou excelente concordância (Kappa=0,975).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Os participantes deste estudo de coorte foram os mesmos do estudo “História Natural da Leptospirose Urbana”, realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores. Seguindo as normas de Ética em Pesquisa, todos os participantes foram informados através de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) sobre o protocolo do estudo “História Natural da Leptospirose Urbana” e sobre sua importância para a saúde, bem como sobre potenciais riscos associados ao estudo. Em caso de menores, os pais ou responsáveis forneceram o consentimento esclarecido. Todos os participantes forneceram autorização para que suas amostras de soro fossem armazenadas para futuras investigações. O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz-CPqGM e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-

CONEP aprovaram o projeto “Estudo de Coorte de Dengue”, autorizando o teste para dengue das amostras de soro coletadas dos participantes da coorte do estudo “História Natural da Leptospirose Urbana” com o objetivo de detectar a presença de anticorpos IgG específicos contra dengue nos participantes da coorte. Foi justificado ao CEP e ao CONEP sobre a impossibilidade de obtenção do consentimento específico para o estudo da dengue, já que o seguimento desta coorte fora encerrado há 1,5 anos atrás. A justificativa foi aceita e o CEP e o CONEP isentaram os pesquisadores da necessidade de novo consentimento. Todas as análises laboratoriais e epidemiológicas foram realizadas de forma anônima, sem que os pesquisadores tivessem acesso a dados que permitissem a identificação dos participantes.

4.7 ANÁLISE DE DADOS

4.7.1 Descrição da população estudada

Os dados coletados foram analisados através do programa Epi Info versão 3.5.2. e do programa OpenEpi versão 3.01. As características demográficas e socioeconômicas da coorte estudada foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Variáveis quantitativas foram categorizadas da seguinte forma: faixa etária em 3 categorias (5 - 9; 10 - 14 e ≥ 15 anos); Escolaridade em 3 categorias (Até 5 anos de estudo; 6 a 9 anos de estudo e 10 ou mais anos de estudo); renda domiciliar per capita mensal em 4 categorias (R\$/mês 1 - 30; 30 - 60; 60 - 90; ≥ 90). Tais categorias foram escolhidas por serem as categorias comumente empregadas para idade e escolaridade e por representar, no caso da renda, faixas múltiplas do valor usado pelo Banco Mundial para definir o nível de pobreza (<60 \$/Mês = <2 \$/Dia) (IPEA, 2010).

4.7.2 Estimativa dos indicadores de prevalência

Foi definido como caso prevalente de infecção por dengue os participantes da coorte que apresentaram IgG positivo para dengue no estudo de base, realizado em 2010. A soroprevalência foi calculada pela razão entre o número de participantes do soroinquérito de 2010 que apresentaram anticorpos IgG contra dengue na análise sorológica e o número total de participantes do estudo. A soroprevalência foi expressa em percentual. A soroprevalência também foi calculada de acordo com as características demográficas e socioeconômicas previamente descritas. Intervalos de Confiança de 95% foram calculados para todos os indicadores de soroprevalência.

4.7.3 Estimativa dos indicadores de densidade de incidência

Foi definido como caso incidente de infecção primária por dengue os participantes que eram IgG negativo para dengue em 2010 e que tornaram-se IgG positivos no ano de 2011. A taxa de incidência anual foi calculada pela razão entre o número de pessoas que soroconverteram entre os soroinquéritos de 2010 e 2011, ou seja, os casos novos, e o tempo de seguimento (pessoa-ano) dos indivíduos. O tempo de seguimento de cada indivíduo foi calculado diferentemente caso tenha ocorrido a soroconversão ou não. Para os indivíduos que soroconverteram, foi estimado que o momento da infecção foi no ponto médio entre a coleta de 2010 e com o seguimento da coorte em 2011, portanto o seu tempo de seguimento correspondeu ao tempo decorrente entre ambas as coletas dividido por dois. Para os indivíduos que não soroconverteram, o tempo de seguimento correspondeu ao tempo decorrente entre ambas as coletas.

A densidade de incidência também foi calculada e estratificada de acordo com as características demográficas e socioeconômicas previamente referidas. Intervalos de confiança de 95% foram calculados para todos os indicadores de soroincidência.

4.7.4 Investigação de fatores associados à infecção

Foi investigado se fatores demográficos e socioeconômicos estavam associados à prevalência e à densidade de incidência de infecção pelo vírus da dengue por meio do teste do chi-quadrado ou o teste exato de Fisher, sendo considerado estatisticamente significativo p-valor $\leq 0,05$. As associações foram expressas por razões de prevalência e razões de risco, com respectivos Intervalos de Confiança de 95%, para o estudo de base e para o estudo de coorte prospectiva, respectivamente.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dos 3.412 indivíduos residentes nos 965 domicílios selecionados aleatoriamente na comunidade, 2.323 (68,1%), moradores de 764 (79,2%) domicílios, foram convidados e aceitaram participar do estudo. Destes, 55,4% eram do sexo feminino. A faixa etária predominante foi de 5 a 14 anos (25,0%), seguida da faixa etária de 15 a 24 anos (21,1%) e de 25 a 34 anos (20,2%). Houve o predomínio da cor preta (54,8%), seguida da parda (38,6%). A maioria dos indivíduos (41,2%) tinha até 5 anos de estudo e uma renda domiciliar per capita (54,5%) menor que R\$60,00 por mês (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e socioeconômicas dos participantes da coorte no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2010.

Características	N	n	%
Sexo feminino	2.323	1.286	55,4
Idade	2.322		
5 - 14		581	25,0
15 - 24		491	21,1
25 - 34		470	20,2
35 - 44		339	14,6
45 - 54		257	11,1
≥55		184	7,9
Cor auto-referida	2.313		
Preto		1.268	54,8
Pardo		892	38,6
Branco		153	6,6
Escolaridade	2.316		
Até 5 anos de estudo		954	41,2
6 a 9 anos de estudo		699	30,2
10 ou mais anos de estudo		663	28,6
Renda domiciliar per capita (R\$/Mês)	2.157		
1 f 104		458	21,2
104 f 208		718	33,3
208 f 311		480	22,3
≥311		501	23,2

5.2 PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PRÉVIA POR DENGUE

Dos 2.323 participantes testados no estudo de linha de base em 2010, 2.036 (87,6%; IC 95%: 86,2 - 88,9) foram soropositivos para a presença de anticorpos IgG contra a dengue. A soroprevalência de dengue foi semelhante entre homens e mulheres (Tabela 2). A soroprevalência de dengue foi de aproximadamente 35% nas crianças com 5 anos de idade e aumentou de forma linear com o aumento da idade, alcançando aproximadamente 95% entre indivíduos de 15 a 29 anos (Gráfico 2). Considerando como referência a faixa etária de 5 a 9 anos, a soroprevalência entre os pertencentes à faixa etária de 10 a 14 anos e maiores de 15 anos foi 1,75 [IC 95% 1,50 - 2,04] e 2,19 [IC 95% 1,90 - 2,52] vezes maior, respectivamente (Tabela 2).

Para a variável cor, cor parda (RP=0,97, IC 95% 0,94 - 0,99) e branca (RP=0,89, IC 95% 0,82 - 0,97) tiveram menor prevalência de anticorpos IgG contra a dengue quando comparadas com a cor preta. Além disso, indivíduos que possuíam de 6 a 9 anos de estudo e 10 anos ou mais de estudo apresentaram a razão de prevalência de anticorpos IgG contra dengue maior (RP=1,15 [IC 95% 1,10 - 1,20] e 1,21 [IC 95% 1,17 - 1,26], respectivamente) do que aqueles que tinham até 5 anos de estudo. Pôde-se também observar que o aumento da renda domiciliar per capita esteve associada a um aumento na prevalência de IgG contra a dengue (Tabela 2).

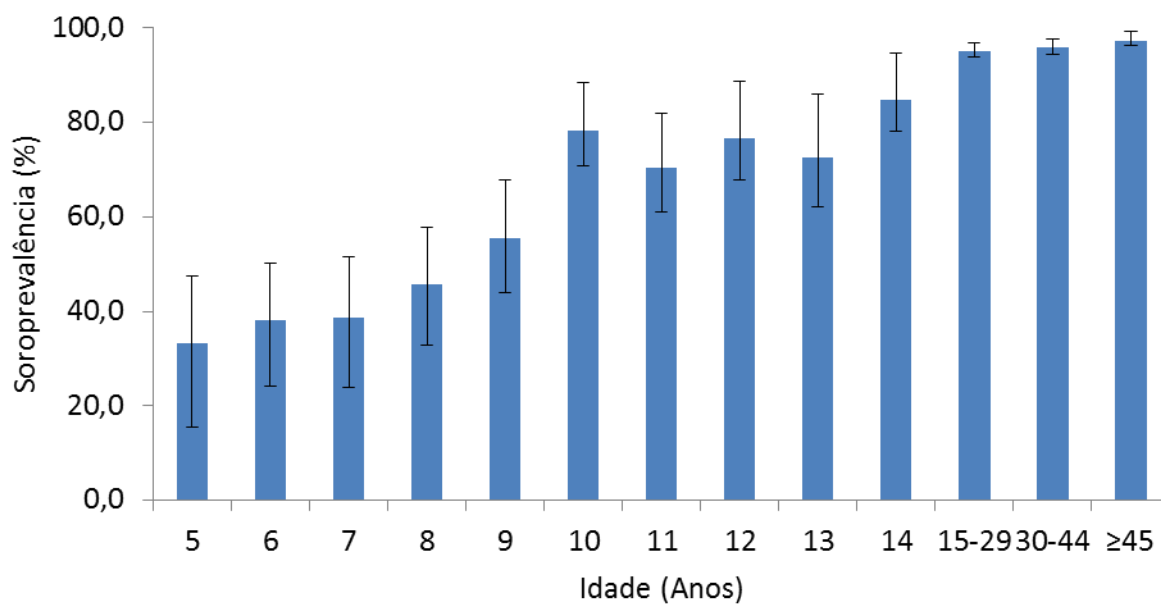


Gráfico 2. Soroprevalência de dengue (%) de acordo com a faixa etária no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2010.

Tabela 2. Fatores demográficos e socioeconômicos associados à soroprevalência de infecção por dengue no bairro de Pau da Lima, Salvador-BA, 2010.

Características	Nº participantes IgG (+) / Total de participantes	Prevalência em %	RP	IC 95%
Total	2.036 / 2.323	87,6		
Sexo feminino	1.123 / 1.286	87,3	1	-
Sexo masculino	913 / 1.037	88,0	1,01	0,98 - 1,04
Idade (Anos)				
5 - 9	107 / 244	43,9	1	-
10 - 14	259 / 337	76,9	1,75	1,50 - 2,04
≥15	1.670 / 1.742	95,9	2,19	1,90 - 2,52
Cor auto-referida				
Preto	1.134 / 1.268	89,4	1	-
Pardo	771 / 892	86,4	0,97	0,94 - 0,99
Branco	122 / 153	79,7	0,89	0,82 - 0,97
Escolaridade				
Até 5 anos de estudo	757 / 954	79,4	1	-
6 a 9 anos de estudo	637 / 699	91,1	1,15	1,10 - 1,20
10 ou mais anos de estudo	639 / 663	96,4	1,21	1,17 - 1,26
Renda domiciliar per capita (R\$/Mês)				
1 f 104	384 / 458	83,8	1	-
104 f 208	627 / 718	87,3	1,04	0,99 - 1,09
208 f 311	429 / 480	89,4	1,07	1,01 - 1,12
≥311	456 / 501	91,0	1,09	1,03 - 1,14

5.3 INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO INCIDENTE POR DENGUE

Dos 282 participantes do estudo de base em 2010 que eram negativos no Elisa IgG para dengue, 240 (85,1%) foram seguidos e novamente testados para dengue em 2011. As razões para não terem sido testados para dengue em 2011 de 42 (14,9%) membros da coorte que eram soronegativos em 2010 incluíram: Não localização do participante em 2011 por motivo de mudança (32; 11,3%); recusa (7; 2,5%); outros (3; 1,1%). A tabela 3 descreve e compara as características demográficas e socioeconômicas dos participantes que foram seguidos com os que não foram seguidos. De acordo com os dados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de participantes para as características analisadas.

Dos 240 participantes cujas amostras coletadas na linha de base foram negativas para dengue e realizaram o exame em 2011, 116 (48,3%) [IC 95%: 45,0 - 54,2] tornaram-se positivos. A densidade de incidência de infecções primárias foi de 53,9 por 100 pessoas-ano (IC 95%: 44,7 - 64,4). Não houve diferenças significativas nas densidades de incidência de infecções primárias por dengue para as características demográficas e socioeconômicas analisadas, entretanto, foram observadas tendências de aumento no risco de infecção de acordo com aumentos da faixa etária e no nível de escolaridade (Tabela 4).

Tabela 3. Características demográficas e socioeconômicas dos participantes com e sem seguimento no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, 2011.

Características	Seguidos		Não seguidos		Valor de P
	n	%	n	%	
Sexo (N=282)					
Feminino	138	57,5	21	50	0,46
Masculino	102	42,5	21	50	
Idade (N=282)					
5 - 9	116	48,3	20	47,6	0,97
10 - 14	66	27,5	12	28,6	
≥15	58	24,2	10	23,8	
Cor (N=281)					
Preto	108	45	22	53,7	0,27
Pardo	106	44,2	14	34,1	
Branco	26	10,8	5	12,2	
Escolaridade (N=278)					
Até 5 anos de estudo	167	69,9	28	71,8	0,81
6 a 9 anos de estudo	52	21,8	8	20,5	
10 ou mais anos de estudo	20	8,4	3	7,7	
Renda domiciliar per capita (R\$/Mês) (N=282)					
1 f 104	82	34,2	13	31	0,89
104 f 208	75	31,3	16	38,1	
208 f 311	44	18,3	8	19	
≥311	39	16,3	5	11,9	

Tabela 4. Densidade de incidência de infecção primária por dengue no bairro de Pau da Lima, Salvador - BA, de acordo com características sócio - demográficas (2010).

Variáveis	N (pessoa-ano)	Nº participantes IgG (+)	Dens. Inc.	IC 95%	RR	IC 95%
Total	240 (215,33)	116	53,87	44,72 - 64,37	-	-
Sexo						
Feminino	138 (123,80)	65	52,50	40,52 - 66,92	1	-
Masculino	102 (91,53)	51	55,72	41,48 - 73,26	1,06	0,74 - 1,53
Cor						
Preto	108 (97,37)	55	56,49	42,55 - 73,52	1	-
Pardo	106 (94,61)	46	48,62	35,59 - 64,85	0,86	0,58 - 1,27
Branco	26 (23,35)	15	64,24	35,93 - 106,00	1,14	0,64 - 2,01
Idade						
5 - 9	116 (102,02)	50	49,01	36,37 - 64,61	1	-
10 - 14	66 (60,25)	32	53,11	36,32 - 74,98	1,08	0,69 - 1,69
≥15	58 (53,06)	34	64,08	44,37 - 89,54	1,31	0,84 - 2,02
Escolaridade						
Até 5 anos de estudo	167 (148,83)	76	51,06	40,23 - 63,92	1	-
6 a 9 anos de estudo	52 (47,89)	28	58,47	38,84 - 84,50	1,15	0,74 - 1,77
≥10 anos de estudo	20 (17,79)	12	67,45	34,82 - 117,80	1,32	0,72 - 2,43
Renda domiciliar per capita (R\$/Mês)						
1 f 104	65 (57,14)	34	59,50	41,20 - 83,15	1	-
104 f 208	73 (64,71)	34	52,54	36,38 - 73,42	0,88	0,51 - 1,42
208 f 311	44 (39,61)	20	50,49	30,83 - 77,98	0,85	0,49 - 1,47
≥311	39 (36,73)	20	54,45	33,25 - 84,10	0,92	0,53 - 1,59

6 DISCUSSÃO

No presente estudo nós detectamos uma alta prevalência de infecção prévia por dengue e um elevado nível de transmissão em uma comunidade urbana pobre, com alta densidade demográfica e precárias condições de infraestrutura sanitária. Cerca de 9 em cada 10 moradores da comunidade apresentaram anticorpos IgG contra a dengue e a incidência de infecção primária foi de 53,9 por 100 pessoas-ano.

A prevalência de anticorpos contra dengue observada neste estudo (87,6%) foi relativamente maior que a de outros inquéritos epidemiológicos realizados por Vasconcelos et al. (2000) em duas cidades no interior do estado da Bahia, no ano de 1995. A soroprevalência encontrada por Vasconcelos et al. (2000) foi de 11,9% em Ipupiara e 17,5% em Prado. A menor prevalência nessas cidades do interior da Bahia pode ser consequência das características encontradas na região, que pouco favorecem o desenvolvimento do *Aedes aegypti*, como a menor ocorrência de problemas encontrados em grandes centros urbanos, decorrentes do maior contingente populacional e relacionados à ausência de coleta e/ou acúmulo inadequado de lixo, armazenamento de água inadequado e falta de saneamento básico, dentre outros. Além disso, no período em que Vasconcelos et al. (2000) realizaram o estudo, a transmissão da dengue estava se iniciando no estado da Bahia, com a circulação de apenas 1 sorotipo.

Outros estudos, realizados em capitais brasileiras, identificaram soroprevalência de infecção pelo vírus da dengue mais elevadas. Em 1998, Teixeira et al. (2002) encontraram uma soroprevalência de anticorpos contra a dengue na cidade de Salvador de 68,7%. Em outro estudo realizado por Teixeira et al. (2012), com crianças de 0 – 3 anos de idade na cidade de Salvador – BA, em 1998, foi identificado uma soroprevalência em 26,6%. Em estudo realizado em 1996 por Vasconcelos et al. (1999) na cidade de São Luis – MA, a soroprevalência de infecção prévia por dengue foi de 41,5%. Braga et al. (2010) encontraram uma soroprevalência de 91,1% em um inquérito realizado em 2005 em um bairro pobre de Recife – PE. Nesta localidade foi observada uma soroprevalência apenas 3,5% maior do que a que encontramos em Pau da Lima.

Estes achados reforçam que a carência de infraestrutura sanitária e urbana e a maior densidade demográfica, presentes em cidades de maior porte, fornecem condições favoráveis à reprodução do mosquito e conseqüentemente à transmissão da dengue.

A soroincidência de infecção por dengue identificada em nosso estudo foi de 48,3%, o que foi abaixo do encontrado por Teixeira et al. (2002) (70,6%) em amostras de indivíduos moradores em diferentes localidades na cidade de Salvador – BA, nos anos de 1998 e 1999. A maior soroincidência no estudo previamente realizado por Teixeira em Salvador pode ser explicada por diferentes razões: o estudo de Teixeira et al. foi realizado em diferentes áreas urbanas, com características sociodemográficas, econômicas e ambientais potencialmente diferentes das características encontradas em Pau da Lima. Outro fator que pode ter contribuído para a maior incidência no estudo de Teixeira foi a inclusão na análise de incidência de indivíduos que já eram positivos no primeiro inquérito e apresentaram infecção secundária. Os indivíduos do nosso estudo foram testados apenas para infecções primárias.

A diferença no período ou ano em que os dados foram coletados pode influenciar na comparação entre o nosso estudo e o de Teixeira. Teixeira sugere que entre 1998 e 1999 tenha ocorrido uma silenciosa epidemia de dengue na cidade de Salvador. Já em nosso estudo de 2010, o sorotipo 4 estava sendo introduzido no Brasil e a população ainda não havia tido contato com esse sorotipo, o que pode explicar a alta taxa de incidência também em nossos achados.

Embora 14,9% dos participantes do nosso estudo que eram soronegativos para dengue no estudo de linha de base realizado em 2010 não tenham completado um ano de seguimento, aparentemente, a perda de seguimento não introduziu um acentuado viés em nosso estudo, uma vez que o grupo de participantes seguidos e não seguidos em 2011 foram semelhantes em relação a características sócio-demográficas.

Nós identificamos em nossos resultados que indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino apresentaram soroprevalências semelhantes. Esses achados corroboram

com os resultados encontrados por Vasconcelos et al. (1999) nos anos de 1995 e 1996 em São Luis - MA, que também não observaram associação entre sexo e presença de anticorpos contra dengue, assim como em um estudo soropidemiológico realizado em um período epidêmico em Fortaleza - CE (VASCONCELOS, 1998). Em conjunto, esses achados sugerem que sexo não influencia a frequência de infecções por dengue.

A variável cor foi coletada a partir de informações declaradas pelos participantes. Uma maior prevalência de anticorpos IgG contra a dengue foi encontrada em indivíduos da cor preta comparada a indivíduos brancos e pardos. Fatores de risco individuais, tais como sexo, raça e doenças crônicas, dentre outros fatores, podem tornar a dengue mais frequente em uma determinada população (GUZMÁN; KOURI, 2002).

Quando analisamos as faixas etárias dos participantes do estudo, observamos que a prevalência de infecção prévia por dengue aumentou a medida que as faixas etárias aumentavam, alcançando um platô em aproximadamente 95% a partir dos 15 anos. Siqueira *et al.* (2004), em estudo realizado em uma região central de Goiânia - GO, agrupou a idade dos participantes de 5 – 14 anos, 15 – 49 anos e ≥ 50 anos de idade e observou que a soroprevalência foi maior em indivíduos ≥ 50 anos ($p=0,03$), apesar de não terem encontrado diferenças estatisticamente significantes entre as faixas etárias de 5 – 14 anos e 15 – 49 anos ($p=0,09$). Vasconcelos et al. (1999) encontrou menor prevalência de infecção em indivíduos menores de 15 anos, aumentando gradualmente com a idade, corroborando com os nossos achados. O maior tempo de exposição ao risco de aquisição do vírus explica a maior prevalência de infecções prévias por dengue em indivíduos de maior faixa etária.

No que se refere a escolaridade, pudemos observar que indivíduos que possuíam de 6 a 9 anos de estudo e 10 ou mais anos de estudo, apresentaram uma maior prevalência de anticorpos contra a dengue quando comparados aos participantes que tinham até 5 anos de estudo. Este achado pode estar associado pela relação entre as variáveis escolaridade e faixa etária.

Não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre a densidade de incidência de infecção primária por dengue e variáveis sócio-demográficas, no entanto, identificamos maior densidade de incidência em participantes do sexo masculino. Naqueles que auto-referiram ser da cor branca e em indivíduos que possuíam maior faixa etária, maior escolaridade e maior renda domiciliar per capita, os resultados encontrados, apesar de não terem tido diferenças estatisticamente significantes, foram semelhantes às análises de soroprevalência deste estudo.

O estudo de coorte para dengue foi realizado utilizando amostras de soro oriundas de um biorrepositório formado durante o seguimento de uma coorte para leptospirose. Sendo assim, não foram coletados dados específicos sobre fatores de risco para a dengue, o que pode ser considerado como uma limitação do estudo. Além disso, o estudo de soroincidência apenas investigou infecções primárias por dengue, não sendo possível determinar a incidência de infecções secundárias. A não inclusão de indivíduos < 5 anos no estudo também foi uma limitação do mesmo, visto que crianças menores de 5 anos estão expostas ao risco de infecção por dengue tanto quando indivíduos maiores de 5 anos.

7 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou uma prevalência de infecções prévias pelo vírus da dengue em Pau da Lima de 87,6% e uma soroincidência de 53,9 por 100 pessoas-ano. Os resultados sugerem que a dengue apresenta uma intensa transmissão em comunidades urbanas pobres do Brasil e apontam para a necessidade de aprimoramento das intervenções e programas de controle do vetor transmissor da dengue em comunidades urbanas que não possuem infraestrutura sanitária adequada. O impacto de estratégias alternativas para o controle da dengue no Brasil, a exemplo da introdução de vacinas, também precisa ser avaliado.

REFERÊNCIAS

BÄCK, A. T.; LUNDKVIST, Å. Dengue viruses – an overview. **Infection Ecology & Epidemiology**, v. 3, n. 0, 2013.

BEATTY, M. E. et al. Best practices in dengue surveillance: A report from the asia-pacific and americas dengue prevention boards. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 11, p. e890, 2010.

BARRETO, F. et al. Spread pattern of the first dengue epidemic in the city of salvador, brazil. **BMC Public Health**, v. 8, n. 1, p. 51, 2008.

BLACKSELL, S. D. et al. Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: The need for combining ns1 antigen and igm/igg antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 18, n. 12, p. 2095-2101, 2011.

BESERRA E. B. et al. Ciclo de vida de *aedes (stegomyia) aegypti* (diptera, culicidae) em águas com diferentes características. **Série Zool**, v. 99, n. 3, p. 281-285, 2009.

BRAGA, C. et al. Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of Recife, Brazil. **Acta Tropica**, v. 113, n. 3, p. 234-240, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília. 6 ed. 2005.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica CGPNCD/DEVEP/SVS/MS. **Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima / Brasil**. Brasília, 18/08/2010.

Brasil. Ministério da Saúde. **Mapa da dengue aponta 157 municípios em situação de risco**. 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/6803>>. Acesso em: 16 dez. 2013.

BUCHY, P. et al. **Laboratory tests for the diagnosis of dengue virus infection**. Geneva, Switzerland: TRD/Scientific Working Group, 2006. p. 74-85.

CARDOSO, I. M. et al. Dengue: Clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 430-435, 2011.

CATÃO, R. D. C. **Dengue no brasil: Abordagem geográfica na escala nacional**. São Paulo: Cultura Acadêmica, EditoraUnesp, 2012.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention, 2012. **Laboratory Guidance and Diagnostic Testing**.

Disponível em: <<http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>>. Acesso em: 20 nov. 2013.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention, 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>. Acesso em: 20 nov. 2013.

CHUNGUE, E. et al. Comparison of immunoglobulin g enzyme-linked immunosorbent assay (igg-elisa) and haemagglutination inhibition (hi) test for the detection of dengue antibodies. Prevalence of dengue igg-elisa antibodies in tahiti. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 5, p. 708-711, 1989.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**: Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994

DONALÍSIO, M. R.; GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, p. 259-279, 2002.

FIGUEIREDO, L. T. M. Dengue in brazil: Past, present and future perspective. **Dengue Bulletin**, v. 27, p. 25-33, 2003.

FIELDS, B.; KNIPE, D.; HOWLEY, P. **Fields virology**. 5 th: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

FUNASA, **Biologia dos Vetores**. 2001. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ipcv_002.pdf>. Acesso em: 25 out. 2013.

GORDON, A. et al. The nicaraguan pediatric dengue cohort study: Incidence of inapparent and symptomatic dengue virus infections, 2004–2010. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2462, 2013.

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

GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: An update. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2002.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue: A continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 12, p. S7-S16, 2010.

GUZMAN, M. G.; ALVAREZ, M.; HALSTEAD, S. B. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: An historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. **Archives of Virology**, v. 158, n. 7, p. 1445-1459, 2013.

Halstead's Dengue. 1st ed. 2008

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Aglomerados Subnormais**. Censo demográfico brasileiro. Rio de Janeiro, 2010. 259 p.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Objetivos de desenvolvimento do milênio: Relatório nacional de acompanhamento**. Brasília, 2010.

HEINZ, F. X.; STIASNY, K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. **Vaccine**, v. 30, n. 29, p. 4301-4306, 2012.

HENCHAL, E. A.; PUTNAK, J. R. The dengue viruses. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 3, n. 4, p. 376-396, 1990.

JOSHI, V.; MOURYA, D.; SHARMA, R. Persistence of dengue-3 virus through transovarial transmission passage in successive generations of aedes aegypti mosquitoes. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 67, n. 2, p. 158-161, 2002.

KYLE, J. L.; HARRIS, E. Global spread and persistence of dengue. **Annual Review of Microbiology**, v. 62, n. 1, p. 71-92, 2008.

Mapas dengue: Disponível em: http://www.dengue.org.br/dengue_mapas.html. Acesso em: 01 nov. 2013.

NEVES, D. P. **Parasitologia humana**: Atheneu, 2002.

OLIVEIRA, L. D. H. D. S. Virologia humana. In: **Cultura Médica**. 1994. 341 p.

PEELING, R. W. et al. Evaluation of diagnostic tests: Dengue. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 12, p. S30-S37, 2010.

REIS, R. B. et al. Impact of environment and social gradient on leptospira infection in urban slums. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 2, n. 4, p. e228, 2008.

ROSS, T. M. Dengue virus. **Clinical Laboratory Medicine**, v. 30, n. 1, p. 149-160, 2010.

Secretaria de Combate à Pobreza e às Desigualdades Sociais/SECOMP. **Mapeamento da pobreza em áreas urbanas do estado da Bahia**. 2005. CD-ROM.

SHEPARD, D. S. et al. Approaches to refining estimates of global burden and economics of dengue. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 11, p. e3306, 2014.

SILVA, L. J.; ANGERAMI, R. N. **Viroses emergentes no Brasil**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008.

SIQUEIRA, J. B. et al. Household survey of dengue infection in central brazil: Spatial point pattern analysis and risk factors assessment. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, n. 5, p. 646-651, 2004.

SOUZA, L. J. **Dengue—diagnóstico, tratamento e prevenção**. Editora Rubio, 2008.

STANDISH, K. et al. High dengue case capture rate in four years of a cohort study in nicaragua compared to national surveillance data. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 3, p. e633, 2010.

TAUIL, P. L. Urbanization and dengue ecology. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17 Suppl, p. 99-102, 2001.

TEIXEIRA, M. et al. Dynamics of dengue virus circulation: A silent epidemic in a complex urban area. **Tropical Medicine and International Health**, v. 7, n. 8, p. 1–6, 2002.

TEIXEIRA, M. D. G. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: What research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n., p. 1307-1315, 2005.

TEIXEIRA, M. G. et al. Dengue: Twenty-five years since reemergence in brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n., p. S7-S18, 2009.

TEIXEIRA, M. G. et al. Risk factors for the incidence of dengue virus infection in preschool children. **Tropical Medicine & International Health**, v. 17, n. 11, p. 1391-1395, 2012.

VASCONCELOS, P. F. et al. Epidemia de dengue em fortaleza, ceará: Inquérito soro-epidemiológico aleatório. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 5, p. 447-454, 1998.

VASCONCELOS, P. F. D. C. et al. Inquérito soro-epidemiológico na ilha de são luís durante epidemia de dengue no maranhão. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, n. 2, p. 171-179. 1999.

VASCONCELOS, P. D. C. et al. Epidemia de dengue em ipupiara e prado, bahía. Inquérito soro-epidemiológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 1, p. 57-69, 2000.

WICHMANN, O. et al. Dengue in thailand and cambodia: An assessment of the degree of underrecognized disease burden based on reported cases. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 3, p. e996, 2011.

WHITEHEAD, S. S. et al. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 7, p. 518-528, 2007.

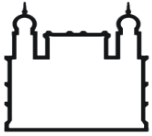
WHO. **Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. World Health Organization, 2009.

WHO **Dengue and dengue haemorrhagic fever fact sheet**. n. 117. 2009.

WHO. **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020**. World Health Organization, 2012.

WHO. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1997. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>>. Acesso em: 18 nov. 2013

ANEXO - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de Yale

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Estudo de Coorte de Dengue

Nome do Participante: _____

NO. DA CASA DO PARTICIPANTE: _____ **NO. DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE:** _____

Para ser lido a todos os participantes e responsáveis legais pelos participantes menores de idade: As informações, a seguir, descreverão o estudo de pesquisas e o seu papel/de seu filho como participante. O entrevistador responderá quaisquer perguntas que você/seu filho possa ter sobre este questionário ou sobre o estudo. Por favor, ouça com atenção e sinta-se à vontade para perguntar qualquer coisa sobre as informações fornecidas.

Propósito do Estudo de Pesquisas: Estamos realizando um estudo de pesquisas sobre dengue, que está sendo financiado e/ou realizado na Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde, Instituto Nacional da Saúde dos EUA (NIH-EUA), e Faculdade de Medicina da Universidade de Yale e Iniciativa para Desenvolvimento de Vacinas Pediátricas (PVDI). Dengue é um grande problema de saúde pública em Salvador e no Brasil. Nós estamos convidando você a participar desse estudo, porque você mora em um local onde grande parte da população tem risco de ser infectada pelo vírus da dengue. A infecção pelo vírus da dengue, normalmente, causa doença leve caracterizada por febre, cefaléia e dor muscular ou mesmo nenhum sintoma. No entanto, uma proporção das pessoas infectadas desenvolve a forma grave da doença com desidratação, sangramento e choque, necessitando de hospitalização. Desta forma, nós precisamos compreender porque apenas algumas pessoas infectadas pelo vírus da dengue vão desenvolver a forma grave. Nesse estudo, vamos determinar que proporção de pessoas na sua vizinhança vai ser infectada pelo vírus da dengue e desenvolver forma clínica da doença nos próximos 3 anos. A informação que você/seu filho pode fornecer irá auxiliar no desenvolvimento de novas intervenções contra essa doença, tais como vacinas e medidas de controle ambiental. Atualmente, não existe vacina eficaz para dengue e não será realizada nenhuma intervenção médica como parte desse estudo. Entretanto, sua participação vai fornecer para a Fundação Oswaldo Cruz a capacidade de avaliar se as vacinas recém-formuladas para dengue serão efetivas quando se tornarem disponíveis no futuro. Talvez, você não seja beneficiado diretamente pela sua participação nesse estudo.

Procedimentos a serem seguidos: Se você/seu filho decidir, voluntariamente, participar desta pesquisa, após ter ouvido os termos do consentimento, o entrevistador fará perguntas a respeito de onde você/seu filho mora e onde você trabalha e sobre suas atividades em ambos os locais durante o último ano. Além disso, precisamos coletar uma amostra de sangue sua/seu filho. Um técnico de laboratório treinado tirará 10 mililitros (1 colher de sopa) de sangue. Você pode sentir pouca dor, pode aparecer uma mancha roxa, ou mais raramente, uma infecção pode aparecer no local onde o sangue for coletado, mas este risco será reduzido ao mínimo porque um profissional treinado vai coletar o sangue. Durante os próximos três anos, planejamos visitar você/seu filho uma vez por ano, no total de 3 visitas, a fim de fazer a mesma entrevista e coletar a mesma quantidade de sangue. A análise laboratorial de suas amostras de sangue indicará se você foi infectado com dengue durante o período entre as avaliações

anuais. Como as avaliações determinam se teve uma infecção prévia e não uma infecção ativa, um resultado positivo não indica que você precisa ser avaliado e receber tratamento para dengue.

Caso você/seu filho apresente sintomas, nós solicitaremos que você/seu filho procure avaliação médica na unidade de emergência de São Marcos, onde um dos membros da nossa equipe irá identificá-lo, entrevistá-lo, para obter informações sobre sua doença e colher uma amostra de sangue de 10 ml (uma colher de sopa) para realização de testes que determinarão se a doença apresentada por você/seu filho foi dengue.

Confidencialidade: Suas respostas durante a entrevista e os resultados dos exames de sangue serão confidenciais. Apenas você/seu filho, os responsáveis pelos seus cuidados médicos no posto de saúde, os investigadores do grupo de estudo e os Comitês de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde e da Faculdade de Medicina da Universidade de Yale; o Instituto Nacional de Saúde dos EUA; o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA; e o Escritório de Proteção a Pesquisas com Seres Humanos (EUA) terão acesso a estas informações. Você/seu filho não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante do estudo.

Participação Voluntária: Sua participação ou a de seu filho neste estudo é voluntária. Você/seu filho pode recusar-se a participar ou pode descontinuar a participação a qualquer momento, se você/seu filho assim decidir. Também, a equipe de estudo pode optar terminar sua participação durante ou no fim do estudo e você/seu filho será avisado no caso dessa ocorrência. Durante a entrevista, o entrevistador pode perguntar questões que você/seu filho acha que não são próprias e não quiser responder. Se quiser, você tem o direito de recusar respondê-las. Se você/seu filho recusar-se participar de todo ou de parte deste estudo os cuidados médicos presentes ou futuros não serão afetados ou prejudicará sua relações presentes ou futuras com a Fundação Oswaldo Cruz ou outras instituições de saúde na cidade de Salvador. Você/seu filho não será responsável por nenhuma despesa, incluindo as análises laboratoriais de suas amostras de sangue, associada com este estudo. Você/seu filho não receberá compensação financeira para sua participação no estudo. Você/seu filho receberá uma cópia deste termo de consentimento.

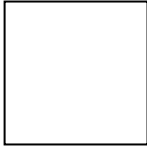
Grupo de Contato: Se você/seu filho tiver quaisquer questões futuras sobre sua participação ou a de seu filho, neste estudo, ou sobre seus direitos ou os de seu filho como participante desta pesquisa, por favor, entre em contato com Dr. Guilherme Ribeiro, Pesquisador do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2302 ou com o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, telefone (71) 3176-2285, e-mail cep@bahia.fiocruz.br.

Consentimento: Eu ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram devidamente respondidas. Sendo assim, eu voluntariamente concordo em participar do estudo:

Assinatura do participante do estudo

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo

Eu ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Eu, voluntariamente, concordo que o paciente do qual sou responsável legal participe deste estudo:



Impressão Digital dos Pais ou Responsável

Assinatura dos Pais ou Responsável Legal

Data

Hora

Assinatura da Testemunha

Data

Hora

Assinatura do Investigador

Data

Hora

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de Yale

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Estudo de Coorte de Dengue

Nome do Participante: _____

Nº DA CASA DO PARTICIPANTE: _____ Nº DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE: _____

Para ser lido para todos os participantes menores de idade: As informações a seguir são sobre um estudo que estamos realizando na Fundação Oswaldo Cruz. O entrevistador responderá a qualquer pergunta que você tenha. Por favor, escute cuidadosamente e pergunte sobre qualquer dúvida que você tenha.

Nós estamos pedindo sua ajuda porque precisamos identificar quantas pessoas em seu bairro estão sob risco de contrair uma doença chamada de dengue. E também queremos saber como as pessoas pegam a doença e porque algumas pessoas com esta doença ficam mais doentes que outras, precisando ser hospitalizadas. Esta informação pode nos ajudar a evitar que outras pessoas venham a pegar dengue no futuro.

Para isso, gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre o local onde você mora e suas atividades e seus hábitos durante o último ano. Também gostaríamos de testar seu sangue para determinar se você teve contato com o vírus que causa dengue. Pode ser que apareça alguma dor, uma mancha roxa, ou mais raramente, uma infecção no local onde o sangue foi coletado, porém este risco será minimizado porque um profissional especializado vai coletar o sangue. Também, nós planejamos retornar uma vez ao ano nos próximos três anos para fazer algumas perguntas e coletar amostra de sangue. Caso você apresente algum sintoma sugestivo de dengue, nós pediremos aos seus pais para levá-lo para a emergência de São Marcos, onde um dos membros da nossa equipe irá entrevistá-lo e colher sangue para determinar se sua doença é dengue. Só faremos isso se você e seus pais estiverem de acordo.

Consentimento: Eu ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Eu, voluntariamente, concordo em participar:

Assinatura do Participante do Estudo

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo

Assinatura da Testemunha

Data

Hora

Assinatura do Investigador

Data

Hora