

FIOCRUZ

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

AVALIAÇÃO DA VALIDADE DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA
DENGUE

MONAISE MADALENA OLIVEIRA E SILVA

Salvador - Bahia - Brasil
2015

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ

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

**AVALIAÇÃO DA VALIDADE DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA
DENGUE.**

MONAISE MADALENA OLIVEIRA E SILVA.

Orientador: Professor Dr. Guilherme Sousa Ribeiro

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa da Fiocruz-CPqGM para obtenção do grau de Mestre.

Salvador - Bahia - Brasil
2015

"AVALIAÇÃO DA VALIDADE DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA DENGUE"

MONAISE MADALENA OLIVEIRA E SILVA

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Idáreis Pereira Dias
Médico Epidemiologista
HUPES/UFBA



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



Dr. Carlos Antônio de Souza Teles Santos
Pesquisador
CPqGM/FIOCRUZ

*Dedico aos meus pais,
Alcebiades Oliveira e Gerrízia Madalena.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder a vida, e me manter perseverante para a realização dos meus sonhos.

Aos meus pais Alcebiades e Gerrízia por impulsionarem e não medirem esforços para que minha trajetória de estudos se desse de forma contínua, sobretudo nos períodos mais difíceis. A eles dedico o esforço impresso nestas páginas.

A minha irmã, aos meus familiares e amigos, por todo apoio e admiração ao longo dos anos, pela presença em minha vida e pelas palavras de incentivo.

Ao meu orientador Professor Doutor Guilherme Ribeiro, pelo incentivo e confiança depositada desde a graduação e por passar tranquilidade e segurança em todo o processo de orientação.

Ao Doutor Mitermayer e toda a equipe docente da pós-graduação do CPqGM pelo apoio e contribuição a minha formação.

À equipe de trabalho da Fiocruz: NEB e LPBM em especial ao grupo de dengue que contribuíram para a realização deste estudo, e conclusão desse trabalho. Cada um à sua maneira foi fundamental ao longo do meu processo de formação pessoal, intelectual e acadêmica.

À Unidade de Saúde de São Marcos e a população de Pau Da Lima/São Marcos que gentilmente nos tem recebido para a realização dos estudos.

Ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz por me conceder uma bolsa para realização do mestrado.

À comissão examinadora da minha defesa de dissertação por aceitar contribuir com valiosas sugestões e avaliação do trabalho.

Dedico este trabalho a todos que confiaram em mim, e que colaboraram para a realização de mais uma etapa importante em minha vida.

Obrigada a todos por sonharmos juntos!

**“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo
o propósito debaixo do céu.”**

Ec. 3-1

SILVA, Monaise Madalena Oliveira. Avaliação da validade do sistema nacional de vigilância da dengue. 54 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

RESUMO

Introdução: O sistema de vigilância epidemiológica da dengue tem um papel primordial nas atividades de prevenção e controle da doença. Em 2014, o Ministério da Saúde do Brasil atualizou a definição de caso usada pela vigilância para notificação de pacientes suspeitos de dengue. Entretanto, o desempenho da nova definição de caso ainda não foi avaliado, tão pouco foi avaliado a validade do sistema nacional de informação no registro de casos de dengue.

Objetivo: Avaliar a validade do registro de casos suspeitos da dengue pelo SINAN e a nova definição de caso suspeito de dengue.

Metodologia: Entre 2009 e 2011, pacientes atendidos em um centro de emergência de Salvador por uma doença febril aguda (DFA) de duração ≤ 7 dias foram entrevistados para coleta de dados sobre a presença das manifestações clínicas usadas na definição de caso suspeito de dengue. A leucometria foi obtida dos prontuários. Amostras de sangue foram coletadas no dia do atendimento e após 14 dias, e testes de referência (ELISA-IgM, ELISA-NS1 e RT-PCR) foram usados para confirmação laboratorial da dengue. A base de dados do SINAN para 2009-2011 com o registro dos casos notificados de dengue no Distrito Sanitário para o nosso período de estudo foi obtida diretamente na coordenação de vigilância epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde. A sensibilidade (SEN), a especificidade (ESP), os valores preditivos positivo e negativo (VVP e VPN) dos registros de dengue no SINAN bem como dos sintomas utilizados na definição de casos foram estimado. O intervalo de confiança de 95% foi utilizado para todas as análises. O projeto foi aprovado pelo CEP-CPqGM- e CONEP.

Resultados: No período de 2009-2011, 3.864 pacientes com DFA foram incluídos no estudo, 997 (25,8%) foram laboratorialmente confirmados para dengue e 2.867 (74,2%) foram classificados como não-dengue. Durante o mesmo período, o SINAN registrou 24.382 casos suspeitos de dengue notificados de Salvador, dos quais 2.029 (8,3%) residiam no distrito sanitário de Pau da Lima. Dos 997 pacientes com DFA confirmados como dengue 57 foram registrados como um caso de dengue pelo SINAN (sensibilidade: 5,7%). Dos 2.867 pacientes que foram classificados como não-dengue pelo nosso estudo, 26 foram registrados como um caso de dengue pelo SINAN (falsos positivos: 0,9%; especificidade: 99,1% VPP e VPN para notificação de dengue no SINAN foram 68,7 % e 75,1%, respectivamente. De acordo com os calculos do fator multiplicador para cada paciente de dengue resgistrado no sistema de informação deve existir 12 que nao foram registrados. Dos 3.850 pacientes incluídos no estudo no período de 2009-2011, 1.113 (28,9%) foram confirmado laboratorialmente como dengue. A nova definição de caso suspeito de dengue apresentou SEN de 92,5% (IC 95%: 90,7-94,0%), ESP de 11,5% (IC 95%: 10,4-12,7), VPP de 27,1% (IC 95%: 25,7-28,7%) e VPN 81,9% (IC 95%: 77,0-84,6%). A presença de leucopenia foi o indicador de melhor desempenho, entretanto, apenas 969 (25,1%) dos pacientes com DFA e confirmada realizaram leucograma.

Conclusao: Conclui-se que a notificação não representa a real magnitude do problema no Brasil. A baixa especificidade da definição de caso de dengue influencia na notificação. Portanto o sistema de vigilância epidemiológica deve pensar em instrumentos que colaborem com um verdadeiro número de casos da doença pois esse achado será importante para guiar as ações de controle e prevenção da dengue.

Palavras-Chaves: Dengue; Validação; Sistema de informação; Definição de Caso.

SILVA, Monaise Madalena Oliveira. Avaliação da validade do sistema nacional de vigilância da dengue. 54 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

ABSTRACT

Introduction: The epidemiological surveillance system dengue has a key role in the prevention and control of disease. In 2014, the Ministry of Health of Brazil updated the case definition used for surveillance for reporting suspected dengue patients. However, the performance of the new case definition has not yet been rated, so little was assessed the validity of the national system of information in the registry of dengue cases. **Objective:** Evaluate the validity of the registration of suspected cases of dengue by SINAN and the new definition of suspect dengue fever. **Methods:** Between 2009 and 2011, patients from an emergency center of Salvador by an acute febrile illness (DFA) ≤ 7 days were interviewed to collect data on the presence of clinical manifestations used in the definition of suspect dengue fever. The white blood cell count and the result of the tourniquet test were obtained from medical records. Blood samples were collected at treatment day and after 14 days, and reference tests (ELISA-IgM ELISA-NS1 and RT-PCR) were used for laboratory confirmation of dengue. The base SINAN data for 2009-2011 with registry of reported cases of dengue in the Sanitary District for our study period was obtained directly by coordinating epidemiological surveillance of the Municipal Health. The sensitivity (SEN), specificity (ESP), positive and negative predictive values (PPV and NPV) of dengue records in SINAN and symptoms used to define cases were estimated. The 95% confidence interval was used for all analyzes. The project was approved by CEP-CPqGM- and CONEP. **Results:** In the period 2009-2011, 3,864 patients with DFA were included in the study, 997 (25.8%) were laboratory confirmed dengue and 2,867 (74.2%) were classified as non-dengue. During the same period, the SINAN reported 24,382 suspected cases of dengue reported in Salvador, of which 2,029 (8.3%) lived in the health district of Pau da Lima. Of the 997 patients with DFA confirmed as dengue, 57 were recorded as a case of dengue by SINAN (sensitivity: 5.7% Of the 2,867 patients who were classified as non- Dengue in our study, 26 were recorded as a case of dengue by SINAN (false positives: 0.9%; specificity: 99.1% PPV and NPV dengue notification in SINAN were 68.7% and 75.1%, respectively. According to the calculations of the multiplier factor for each dengue patient recorded in the information system must exist 12 who were not registered. Of the 3,850 patients included in the study in 2009-2011, 1,113 (28.9%) were laboratory confirmed as dengue. The new definition of dengue suspected cases presented SEN 92.5% (95% CI: 90.7 to 94.0%), ESP 11.5% (95% CI: 10.4 to 12.7), PPV of 27.1% (95% CI: 25.7 to 28.7%) and NPV 81.9% (95% CI: 77.0 to 84.6%). The presence of leukopenia was the best performance indicator, however, only 969 (25.1%) of patients with DFA and confirmed performed WBC. **Conclusion:** It is concluded that the notification of dengue cases system is flawed and the notification does not represent the real magnitude of the problem in Brazil. The low specificity of dengue case definition influences the notification. Therefore, the epidemiological surveillance system should consider tools that work with a certain number of cases of the disease, this finding will be important to guide the control and prevention of dengue.

Key Words: Dengue; validation; Information system; Case Definition

LISTA DE ABREVIATURAS

SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
SIM	Sistema de informação de mortalidade
SIH	Sistema de informação hospitalar
OMS	Organização mundial de saúde
WHO	World Health Organization
M.S	Ministério da Saúde
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
I.C	Intervalo de confiança
DENV 1	Vírus Dengue 1
DENV 2	Vírus Dengue 2
DENV 3	Vírus Dengue 3
DENV 4	Vírus Dengue 4
DFA	Doença febril aguda
CSSM	Centro de Saúde de São Marcos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CONEP	Comissão nacional de ética e pesquisa
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
CPqGM	Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz
SIS	Sistema de Informação em Saúde
IGM	Imunoglobulina M
IGG	Imunoglobulina G
NS1	Proteína não estrutural 1
PCR	Reação em Cadeia Polimerase
D.F.A	Doença Febril Aguda
Elisa	Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	MANUSCRITO 1 - Accuracy of the National Brazilian Surveillance System versus Enhanced Community-Based Surveillance for Dengue	15
4	MANUSCRITO 2 - Avaliação do desempenho da definição de caso suspeito de dengue, adotada pelo ministério da saúde do Brasil.	26
5	CONCLUSÃO	47
	REFERENCIAS	48
	ANEXOS - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	51

1 INTRODUÇÃO

A dengue é hoje a principal doença re-emergente, e tem chamado a atenção das autoridades sanitárias devido aos desafios para o controle. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a dengue como a doença viral de mais rápida propagação no mundo (OMS, 2009).

Segundo a OMS, nos últimos cinquenta anos sua incidência global aumentou cerca de 30 vezes, e estima-se que ocorram 390 milhões de infecções por ano no mundo (BHATT, *et al* 2013), destacando-se o agravamento da situação epidemiológica nos continentes, com a ocorrência de epidemia em diversos países e a dificuldade de controlar a expansão de casos desta doença.

O sistema de Vigilância Epidemiológica (VE) tem um papel primordial nas atividades de prevenção e controle das doenças, mas o seu bom funcionamento depende principalmente do registro e das informações obtidas sobre as doenças e agravos. O principal instrumento de obtenção de dados da VE é o Sistema de Informação de Doenças de Notificação Compulsória (SNDC). Notificação é a comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde, feita à autoridade sanitária por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, para fins de adoção das medidas de intervenção pertinentes. Essa comunicação é destinada primeiramente aos serviços responsáveis por controlar a ocorrência das doenças. As notificações devem ser reunidas de forma sistematizadas, possibilitando o acompanhamento, de forma mais ampla, das características do fenômeno estudado, quanto à sua distribuição e tendências, assim, é importante que seja preservado e constantemente aprimorado, incorporando-se os avanços científicos e tecnológicos de cada período, pois, em parte, dele dependem a eficiência e a efetividade da VE (TEIXEIRA *et al*, 1998).

O sistema de informação no Brasil que corresponde aos SNDC é o SINAN (Sistema de Informação de Notificação). É uma base de dados que tem como objetivo organizar os registros e os dados sobre agravos de notificação compulsória em todo o território nacional, fornecendo informações para a análise do perfil de morbidade (TOLEDO *et al.*, 2006; BRASIL, 2010).

No Brasil, as "Normas Gerais Sobre Defesa e Proteção da Saúde", instituídas em 1961 através do Decreto N° 49.974, relacionavam 45 doenças que fazem parte da lista de

notificação compulsória, dentre elas a dengue (BRASIL, 1961). A partir da criação do SINAN na década de 90 todo caso suspeito da doença considerada de notificação compulsória deve ser notificado o mais precocemente possível através do SINAN, desencadeando um fluxo de informação até a equipe de vigilância epidemiológica local (no distrito sanitário), que tem como uma de suas atividades o monitoramento da curva de distribuição temporal da doença e adoção de medidas de combate ao vetor e de avaliação. O objetivo da vigilância epidemiológica é reduzir o número de casos e a ocorrência de epidemias, sendo de fundamental importância que a implementação das atividades de controle ocorra em momento oportuno. Nesse caso, oportunidade é entendida como detecção precoce da circulação viral e adoção de medidas de bloqueio adequadas para interromper a transmissão. (BRASIL, 2010)

A etapa inicial da notificação se dá através do preenchimento da ficha de notificação de casos suspeitos de acordo com os critérios da definição de casos de dengue, preconizado pelo Ministério da Saúde (M.S). No Brasil, entre 2010 e 2013 o M.S, considerava como caso suspeito, todo paciente que apresentasse uma doença febril aguda com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema, associados ou não à presença de hemorragias. Além desses sintomas, o indivíduo deveria estar nos últimos quinze dias, em área onde estivesse ocorrendo transmissão de dengue ou onde existisse a presença do *Aedes aegypti* (BRASIL, 2010). De acordo com o M.S um caso suspeito deveria ser confirmado laboratorialmente através de sorologia Imunoglobulina M (IGM), Proteína Não Estrutural 1(NS1) teste rápido ou ELISA, isolamento viral, Reação em Cadeia Polimerase (PCR) ou Imunohistoquímica. Em 2014, o Ministério da Saúde reformulou a definição de caso suspeito de dengue, seguindo o que é preconizado pela OMS e incluído na definição de caso suspeito outras manifestações clínicas bem como vômitos/naúseas, leucopenia e a presença de petéquias ou prova de laço positiva. (BRASIL, 2014)

Apesar da definição de caso preconizada pela OMS e a frequente divulgação de informações sobre a dengue, desafios são enfrentados para identificação dos casos dessa doença, pois as manifestações são comuns em outras doenças febris, principalmente durante a fase inicial (GEORGE; LUM, 1997). Entre as doenças que podem confundir-se com a dengue estão: leptospirose, sarampo, rubéola, influenza e viroses, dentre outras, (WHO, 1997; GUBLER; CLARK, 1995), além disso, poucos serviços de saúde dispõem de infraestrutura laboratorial capaz de fornecer o diagnóstico da dengue e muitos casos suspeitos não são

registrados em prontuários médicos. Essas dificuldades têm grande impacto nas ações da vigilância, pois podem levar a um subregistro e subestimação nas estatísticas da doença. Todos estes fatores contribuem para uma distorção nas estimativas da magnitude do problema.

Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar o desempenho do Sistema de Informação (SINAN) no registro de casos da doença e a validade do critério de casos suspeito de dengue preconizado pelo Ministério da Saúde. A avaliação da sensibilidade do SINAN em registrar casos de dengue ajudará a estimar o grau de subregistro e permitirá estimar o real número de casos auxiliando a guiar decisões políticas para o controle da dengue. Espera-se também determinar a capacidade da definição de caso em identificar corretamente casos de dengue entre pacientes com doença febril aguda, contribuindo em uma potencial redefinição dos critérios de casos suspeito da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo avaliar a validade do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no registro de casos da doença e a validade da definição de caso suspeito de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2014.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do SINAN na identificação de casos de dengue;
- Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo do SINAN para subgrupos determinados por: ano, faixa etária e prevalência da dengue entre pacientes com doença febril aguda;
- Determinar o fator multiplicador que estime o número de casos de dengue que deve existir para cada caso de dengue notificado ao SINAN.
- Estimar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da definição de caso suspeito de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2014 e da definição de caso suspeito de dengue utilizada entre 2009 e 2013 e compará-las.
- Estimar a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de cada um dos sinais e sintomas presentes da definição de caso suspeito de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2014.
- Estimar a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da definição de caso suspeito de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2014, para subgrupos determinados pelo: nível de prevalência de dengue entre pacientes com doença febril aguda; pela faixa etária; pela suspeição clínica do diagnóstico da dengue e pela duração da doença no momento da busca por atendimento médico.

3 MANUSCRITO 1 - *Accuracy of the National Brazilian Surveillance System versus Enhanced Community-Based Surveillance for Dengue*

Full Title: Accuracy of the National Brazilian Surveillance System versus Enhanced Community-Based Surveillance for Dengue

Running Title: Accuracy of dengue reporting in Brazil

Monaise M. O. Silva MSc^{1,2}, Moreno S. Rodrigues PhD¹, Igor A. D. Paploski MSc^{1,2}, Mariana Kikuti MPH^{1,2}, Amelia M. Kasper MD¹, Jaqueline S. Cruz MSc¹, Tássia L. Queiroz MSc^{1,2}, Aline S. Tavares MSc¹, Perla M. Santana Biol¹, Josélio M. G. Araújo PhD³, Albert I. Ko MD^{1,4}, Mitermayer Galvão Reis MD PhD^{1,4,5}, Guilherme S. Ribeiro MD PhD^{1,2,4}

¹ Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, Brazil

² Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

³ Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

⁴ Department of Epidemiology of Microbial Diseases, School of Public Health, Yale University, New Haven, Connecticut, United States of America

⁵ Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Address for correspondence: Guilherme Sousa Ribeiro. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz.

Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, 40296-710 Salvador, BA, Brasil.

Phone: 55 71 3176-2350.

email: guilherme.ribeiro@bahia.fiocruz.br (GSR)

Abstract

We evaluated the accuracy of the official dengue surveillance system in Salvador, Brazil and found high levels of misclassification (sensitivity: 5.7%, specificity: 99.1%, positive predictive value: 68.7%, negative predictive value: 75.1%). Novel dengue surveillance methods that provide high quality data to guide dengue control and prevention policies are urgently needed.

Keywords

Dengue, dimensional measurement accuracy, disease notification, mandatory reporting, infectious disease reporting

The true burden of dengue disease is underestimated by the number of reported cases (1). In 2010, the World Health Organization (WHO) recorded 2.2 million dengue cases (2); however, recent models projected that the actual number of symptomatic cases in 2010 may have been as high as 96 million (3).

Brazil reports more cases of dengue than any other country in the world (2); in 2013, 1.46 million suspected cases were reported (4). However, the degree of underreporting in the country is not known. We therefore conducted enhanced surveillance in an urban community in Salvador, Brazil to assess the accuracy and the degree of dengue underreporting by the Brazilian Notifiable Diseases Information System (SINAN).

The study

During 01/01/2009–12/31/2011, we conducted enhanced surveillance for acute febrile illness (AFI) in a public emergency unit situated in Pau da Lima, a slum community in Salvador, Brazil. The surveillance team enrolled residents ≥ 5 years of age with a history of fever or measured axillary temperature $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$. Patients or their legal guardians provided written consent before study inclusion. The study was approved by the Research Ethics Committees at the Gonçalo Moniz Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, the Brazilian National Council for Ethics in Research, and the Institutional Review Board of Yale University.

We collected acute-phase serum samples at the time of enrollment and convalescent-phase serum samples ≥ 15 days later. Acute-phase serum samples were evaluated using dengue NS1 and IgM ELISA (*Panbio Diagnostics, Brisbane, Australia*). Convalescent-phase samples were also tested by IgM ELISA. In concordance with the definition of laboratory-confirmed dengue cases proposed by the Brazilian Ministry of Health (5), we defined dengue cases as a positive result in one of the following: acute NS1 ELISA, acute-phase IgM ELISA,

or convalescent-phase IgM ELISA. All others were classified as having non-dengue AFI. We reported patients who we diagnosed with dengue and who were not previously reported to SINAN to the Health District Epidemiological Office.

We then identified which study patients with laboratory-confirmed dengue or with non-dengue AFI were officially reported to SINAN. We used the Link Plus software (*CDC-Link Plus Production Version 2.0*) to perform probabilistic linkage of records from our study database with official reports in the SINAN database. The records were matched based on patients' first names, last names, and dates of birth. We manually reviewed the matches to confirm similarities in the matched variables and compared the date of case reporting to SINAN with the date of study enrollment. When necessary, middle names were used to confirm matches. We defined matches as patients who had exact variable matching (or with only minor typographical errors in one of the variables) and a <30 day difference between the reporting and enrollment dates.

Based on the matching results, we calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the SINAN surveillance system to detect dengue cases, per the Centers for Disease Control and Prevention guidelines for surveillance system evaluation (6). Accuracy measurements with Wilson confidence intervals of 95% (95% CI) were calculated for the overall study period and stratified by study year, age group (5–14 versus ≥ 15 years), and the seasonal prevalence of dengue among the studied AFI patients (months when dengue was responsible for <20% versus $\geq 20\%$ of AFI events as measured by our study). We estimated multiplication factors by dividing the number of laboratory-confirmed dengue case-patients in our study by the number of study patients who had been officially reported as a dengue case to SINAN.

Of the 3,864 AFI patients included in the study, 997 (25.8%) had laboratory-confirmed dengue and 2,867 (74.2%) were classified as non-dengue AFI. During the same

period, SINAN recorded 24,382 dengue cases in Salvador. Of the 997 laboratory-confirmed dengue case-patients in our study, 57 were reported to SINAN (sensitivity: 5.7%) (Table). Of the 2,867 non-dengue AFI patients, 26 were reported to SINAN as dengue cases (false positive ratio: 0.9%; specificity: 99.1%). None of the 26 patients was listed as having laboratory confirmation of dengue in the SINAN database. The PPV and NPV for reporting to SINAN were 68.7% and 75.1%, respectively.

The accuracy of SINAN varied by study year, mainly due to differences in dengue prevalence (Table). SINAN reporting had a higher sensitivity and PPV, and lower NPV in months that $\geq 20\%$ of AFI patients had laboratory-confirmed dengue. The overall multiplication factor for the three-year period was 12.0, but in low-transmission months, the multiplication factor was 17.2. Age also influenced the PPV; the PPV for children 5–14 years of age was 60.5%, while for patients ≥ 15 years of age it was 75.6%.

Conclusions

Our results confirm that dengue incidence in Brazil is much higher than reported by its official surveillance system. We found that one out of every four patients seen at a public emergency unit for AFI had laboratory-confirmed dengue during the study period. However, for each of the 18 laboratory-confirmed dengue patients seeking health care, only one was reported as dengue to the national surveillance system. During periods of low transmission, only one in 40 laboratory-confirmed dengue patients was officially reported.

Conversely, 31.2% of patients who were reported as dengue cases did not have the disease. In low transmission periods, 61.5% were incorrectly reported as dengue case-patients. Among the reported patients, those ≥ 15 years of age had a higher likelihood of having dengue. The improved performance of the surveillance system in older adolescents and adults may be due to the often atypical presentation of dengue in children (7, 8).

Few studies have previously computed multiplication factors to adjust reported case counts. In our study, we calculated an estimated 12 dengue patients for each recorded case. Comparable results have been seen in studies in other countries. In Nicaragua, a study comparing data from a pediatric cohort study to a Ministry of Health surveillance program identified multiplication factors ranging from 14 to 28 (9). Similar studies in Thailand and Cambodia identified average multiplication factors of 8.4 and 9.3, respectively (10). Another study in Cambodia found multiplication factors ranging from 3.9 to 29.3 (11).

According to SINAN, the mean annual incidence of reported dengue in Salvador during the study period was 303.8 cases per 100,000 inhabitants (12). By applying the multiplication factor, we estimated that the actual mean annual dengue incidence for Salvador was 3,645.7 cases per 100,000 inhabitants. Dengue underreporting has been attributed to the use of passive case detection, which fails to identify diseased people who do not present to health care facilities (1). In our study, we showed that the official surveillance system also failed to detect dengue cases among symptomatic patients seeking health care, suggesting that the Ministry of Health dengue case definition is inaccurate or improperly employed. Data from a prior dengue outbreak in Rio de Janeiro, Brazil also questioned the accuracy of the official case definition, where it had a sensitivity of 64% and specificity of 89% (13). Novel surveillance tools, such as active syndromic surveillance and point-of-care testing, should be applied to provide better estimates of dengue incidence. Furthermore, given the recent emergence of chikungunya in Brazil (14), improved surveillance and laboratory diagnostics are critically needed to avert misclassification and mismanagement of both diseases.

Acknowledgments

We thank those who participated in study data collection and in sample processing, especially Helena Cristina Lima, Juan Calcagno, and André Henrique Gonçalves; Nivison Nery Junior,

Renan Rosa, and Delsuc Evangelista Filho for their assistance with data management; Monique Silva for her assistance with administrative matters; and Federico Costa and Jose Hagan for their advice during study conduction. We also want to thank the contributions from the São Marcos Emergency Center staff; of the Pau da Lima Health District, Salvador Secretariat of Health; and of Pau da Lima community leaders and resident associations.

Biographical sketch

Monaise M. O. Silva has an undergraduate degree in public health and a master's degree in epidemiology. Her research interests include epidemiology and biostatistics focusing on health informatics. Currently, she is a member of the dengue research group at the Oswaldo Cruz Foundation, Brazilian Ministry of Health, in Salvador, Brazil.

References

1. Runge-Ranzinger S, McCall P, Kroeger A, Horstick O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. *Tropical Medicine and International Health*. 2014; 19:1116–1160. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12333>
2. World Health Organization (2014) Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012 [Cited 2015 Mar 02].
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496: 504–507. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
4. Ministério da Saúde Dengue: Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, Brazil. [Cited 2015 Mar 02]
<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/dengue/bases/denguebnet.de>
5. BRASIL. Assunto: Nova classificação de caso de dengue - OMS. 2014.[Cited 2015 Mar 02] <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *MMWR* 2001;50.
7. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J. Clin. Virol.* 2007; 39:76–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2007.04.006>.
8. Wang CC , Lee IK , Su MC , Lin HI , Huang YC , Liu SF et, al . Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009. 103: 871 – 877. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.04.024>

9. Standish K, Kuan G, Avile W, Balmaseda A, Harris E. High Dengue Case Capture Rate in Four Years of a Cohort Study in Nicaragua Compared to National Surveillance Data. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(3): e633. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000633>.
10. Wichmann O, Yoon I-K, Vong S, Limittikul K, Gibbons Rv, Mammen M, et al. Dengue in Thailand and Cambodia: An Assessment of the Degree of Underrecognized Disease Burden Based on Reported Cases, *Plos Negl Trop Dis*. 2011. 5(3): e996. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000996>
11. Vong S, Goyet S, Ly S, Ngan C, Huy R, Duong V, et al. Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture-recapture analysis of the National Dengue Surveillance System. *Epidemiol Infect*. 2011. 140: 491–499. <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268811001191>
12. Ministério da Saúde Dengue: Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, Brazil. [Cited 2015 Mar 02] <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/dengue/bases/denguebrnet.de>
13. Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Pérez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R, Gunn RA. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol*. 1990. 131:693-701.
14. Donalisio MR, Freitas AR. Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(1):283–285. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500010022>

Table 1 Accuracy of the Brazilian Notifiable Disease Information System (SINAN) for recording cases of suspected dengue among patients assisted due to an acute febrile illness in an emergency health unit of Salvador, Brazil - January 1, 2009 to December 31, 2011

		Notification status of AFI patients*	Laboratory status of AFI patients†		Dengue prevalence¶	SENS‡	SPEC‡	PPV‡	NPV‡	MF§
			Dengue AFI	Non-dengue AFI						
Overall		Reported	57	26	25.8%	5.7 (4.4-7.3)	99.1 (98.7-99.4)	68.7 (58.1-77.6)	75.1 (73.7-76.5)	12.0
		Not reported	940	2841						
Study year	2009	Reported	4	4	10.3%	3.3 (1.3-8.3)	99.6 (99.0-99.9)	50.0 (21.5-78.5)	90.0 (88.1- 91.6)	15.0
		Not reported	116	1039						
	2010	Reported	27	8	33.8%	6.0 (4.1-8.6)	99.1 (98.2-99.5)	77.1 (61.0-87.9)	67.4 (64.8- 69.9)	12.9
		Not reported	423	873						
	2011	Reported	26	14	31.2%	6.1 (4.2-8.8)	98.5 (97.5-99.1)	65.0 (49.5-77.9)	69.9 (67.3- 72.3)	10.7
		Not reported	401	929						
Age group	5-14 years	Reported	23	15	25.5%	5.8 (3.9-8.6)	98.7 (97.9-99.2)	60.5 (44.7-74.4)	75.4 (73.2-77.5)	10.4
		Not reported	372	1139						
	≥15 years	Reported	34	11	26.0%	5.6 (4.0-7.8)	99.4 (98.9-99.6)	75.6 (61.3-85.8)	75.0 (73.2-76.7)	13.8
		Not reported	568	1702						
Monthly dengue prevalence among AFI patients ¶	≥20%	Reported	52	18	38.1%	6.7 (5.2-8.7)	98.6 (97.7-99.1)	74.3 (63.0-83.1)	63.1 (61.0-65.2)	11.1
		Not reported	722	1235						
	<20%	Reported	5	8	12.1%	2.2 (1.0-5.2)	99.5 (99.0-99.8)	38.5 (17.7-64.5)	88.0 (86.5-89.5)	17.2
		Not reported	218	1606						

AFI=Acute febrile illness; SENS= Sensitivity; ESP=Especificity; PPV=Positive predictive value; NPV=Negative predictive value; MF=multiplication factor.

*Notification status of the AFI patients was ascertained from the SINAN database on reported dengue cases for the city of Salvador. SINAN database was obtained from the Salvador Secretary of Health in January 2013.

† Acute-phase sera samples from AFI patients were systematically tested to dengue by NS1 enzymatic immunoassay (ELISA) and IgM ELISA; convalescent-phase sera samples were also tested by IgM ELISA.

‡ Expressed as % (95% confidence interval).

§ Multiplication factor = laboratory-confirmed dengue patients/AFI patients reported as suspected dengue.

¶ Dengue prevalence among AFI patients assisted at the sentinel surveillance emergency unit.

4 MANUSCRITO 2 - *Avaliação do desempenho da definição de caso suspeito de dengue, adotada pelo ministério da saúde do Brasil.*

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DA DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO DE DENGUE,
ADOTADA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL.

Monaise Madalena Oliveira e Silva^{1,2}, Amelia Maria Kasper¹, Mariana Kikuti^{1,2}, Igor Adolfo
Dexheimer Paploski², Tássia Lacerda de Queiroz², Aline da Silva Tavares¹, Jaqueline Silva
da Cruz¹, Albert Icksang Ko^{1,3}, Mitermayer Galvão Reis¹, Guilherme Sousa Ribeiro^{1,2*}

¹ Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, Brasil

² Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

³ Department of Epidemiology of Microbial Diseases, School of Public Health, Yale
University, New Haven, Connecticut, United States of America

*Endereço para correspondência: Guilherme Sousa Ribeiro. Centro de Pesquisas Gonçalo
Moniz, Fundação Oswaldo Cruz.

Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, 40296-710 Salvador, BA, Brasil.

Phone: 55 71 3176-2350.

email: guilherme.ribeiro@bahia.fiocruz.br (GSR)

Resumo

Em 2014 o Ministério da Saúde atualizou a definição de caso suspeito de dengue usada pela vigilância epidemiológica. Entretanto, o desempenho da nova definição de caso e das manifestações clínicas ainda é desconhecido. O objetivo deste estudo foi avaliar a validade da definição de caso suspeito de dengue. Entre 2009- 2011, pacientes atendidos em uma unidade de emergência de saúde com relato de doença febril aguda (DFA) de duração ≤ 7 dias foram entrevistados sobre a presença das manifestações clínicas usadas na definição de caso suspeito de dengue. A leucometria e a prova de laço foram obtidas dos prontuários. Amostras de sangue foram coletadas no dia do atendimento e após 14 dias e testes laboratoriais (ELISA-IgM, ELISA-NS1 e RT-PCR) foram usados para confirmação laboratorial. A sensibilidade (SEN), a especificidade (ESP), os valores preditivos positivo e negativo (VVP e VPN) da definição de caso e de cada manifestação clínica foram estimados. Dos 3995 pacientes incluídos no estudo, 3.850 (95,8%) preencheram a definição de caso suspeito de dengue e 1.113 (28,9%) foram confirmados laboratorialmente como dengue. A definição de caso suspeito de dengue preconizada a partir de 2014 apresentou SEN de 92,5% (IC 95%: 90,7-94,0%), ESP de 11,5% (IC 95%: 10,4-12,7), VPP de 27,1% (IC 95%: 25,7-28,7%) e VPN 81,9% (IC 95%: 77,0-84,6%). A presença de leucopenia foi o indicador de melhor desempenho, entretanto, apenas 969 (25,1%) dos pacientes com DFA e confirmada realizaram leucograma. Nenhum dos pacientes com suspeita médica registrada em prontuário havia realizado prova de laço. Nossos achados indicam que apesar da recente revisão, a definição de caso suspeito de dengue adotada no Brasil apresenta baixa especificidade e baixa capacidade de prever a dengue em pacientes com DFA.

Palavra-chave: Dengue, Vigilância, Definição de caso.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença febril aguda, causada por um Flavivírus e são conhecidos atualmente quatro sorotipos, distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 (KUMAR *et al.*, 2010). A dengue reemergiu como um agravo de relevância mundial no final do século XX (RIGAU-PEREZ *et al.*, 1998) e sua incidência global aumentou cerca de 30 vezes nos últimos 50 anos em todo o mundo (WHO, 2009).

Estima-se que ocorra 390 milhões de infecções por dengue no mundo, (BHATT *et al.*, 2013), entretanto a identificação dos casos de dengue enfrenta diversos desafios. A própria definição de caso suspeito de dengue influencia na dificuldade de identificação dos casos de dengue, já que os sinais clínicos se confundem com de outras doenças febris agudas, principalmente durante a fase inicial da doença (RIGAU-PEREZ *et al.*, 1998). Para que seja feito um diagnóstico definitivo da dengue é necessária a realização de testes laboratoriais (VAUGHN *et al.*, 1997; HALSTEAD *et al.*, 2007), mas nem todos os serviços de saúde dispõem de infraestrutura e pessoas qualificadas, e em alguns casos não são registrados em prontuários a suspeita clínica (OOI *et al.*, 2007

Os desafios para identificação dos casos de dengue têm influenciado na real magnitude do problema, repercutindo nas ações do sistema de vigilância que tem como objetivos: identificar operativamente áreas e grupos de maior risco de ocorrência da doença; identificar fatores associados à transmissão; monitorar as tendências na distribuição e disseminação da doença ao longo do tempo e guiar e implementar ações de prevenções e controle. Portanto, a identificação dos casos da dengue pelo sistema de vigilância deve ser acurada, e os dados produzidos devem ser representativos da realidade para que as ações de prevenção e controle sejam efetivas.

Em 2014 o Ministério da Saúde (MS) do Brasil atualizou a definição de caso suspeito de dengue utilizando a definição preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e atualmente um caso suspeito de dengue é definido por um paciente que apresente febre de até 7 dias de duração, acompanhada de pelo menos dois das seguintes manifestações clínicas: cefaléia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração, exatema, náusea/vômito, petéquias ou prova de laço positiva e leucopenia, e o paciente tem que ter estado nos últimos 15 dias em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou onde haja presença de *Aedes aegypti* (BRASIL, 2014). A notificação dos casos de dengue é realizada através do Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e todo paciente que preencha os critérios de definição de casos suspeito de dengue, devem ser notificados (BRASIL, 1994).

Devido os sinais e sintomas da definição de caso da dengue serem comuns em outras doenças febris, contribuindo para embasar a hipótese de que a definição é inespecífica e esse aspecto pode influenciar no sub-registro e portanto os sistemas oficiais de vigilâncias mostram parcialmente a realidade da magnitude do problema, o presente estudo tem como finalidade avaliar o desempenho da definição de caso e de cada manifestação clínica usada na definição.

METODOLOGIA

Desenho e população do estudo

Dados de um estudo de vigilância de base populacional para atendimento médico por doenças febris agudas (DFAs) foram utilizados para estimar a validade da definição de caso suspeito de dengue do Ministério da Saúde (M.S) em prever a ocorrência de doença. A vigilância para atendimento médico por DFAs foi realizada entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010 na única unidade pública de pronto-atendimento, aberta 24 horas, da comunidade de Pau da Lima, Salvador-BA. De segunda a sexta-feira, das 7h30min às 16h, a equipe de pesquisadores identificou, através dos registros médicos, e convidou a participar do estudo todos os residentes da comunidade, com idade ≥ 5 anos, que foram atendidos neste serviço com temperatura aferida $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ou com relato de febre de duração igual ou menor que 7 dias.

Coleta de dados

Em virtude da baixa qualidade dos registros sobre sinais e sintomas associados à doença nos prontuários médicos, os dados sobre manifestações clínicas foram coletados diretamente com os pacientes por meio de entrevistas, usando um questionário padronizado e previamente testado. Foram coletados dados demográficos e sobre a presença de seis sintomas (vômitos/náuseas, cefaléia, dor retro-orbital, mialgia, dor muscular e dor articular, cansaço e necessidade de repouso como indicador de prostração.) e dois sinais clínicos (febre e presença de manchas no corpo, como indicador de exantema (BRASIL, 2014). A leucometria e a prova do laço foram obtidas através dos resultados registrados nos prontuários. Foram considerados leucopenicos os pacientes que tinham realizado hemograma (registrado em prontuário) e apresentavam o leucócitos $\leq 4.000 \text{ mm}^3$. (M.S, 2014).

Analises laboratorial

Após a entrevista, foi coletada uma amostra de sangue na fase aguda. Todos participantes foram convidados a retornar a unidade após duas semanas para coleta de amostra de sangue na fase convalescente. Uma equipe de pesquisa visitou os domicílios dos participantes que não retornaram a unidade de saúde e coletou a amostra de sangue de fase convalescente. As amostras de sangue foram mantidas refrigeradas entre 2°C e 8°C e

transportadas em caixas térmicas, no mesmo dia da coleta para o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, onde foram centrifugadas para separação do soro, aliqotado e armazenado a -20°C e a -70°C até a realização dos experimentos diagnósticos, conforme as recomendações do fabricante.

As amostras de soro de fase aguda foram testadas por ELISA de captura de anticorpos IgM (ELISA-IGM) contra a dengue (Panbio® Dengue IgM Capture ELISA) e por ELISA(ELISA-NS1) de captura para detecção do antígeno viral NS1 (Dengue Early ELISA,PANBIO). As amostras de soro de fase convalescente também foram testadas por ELISA-IgM contra a dengue (Panbio® Dengue IgM Capture ELISA). Os pacientes que apresentaram resultados positivos no ELISA-IgM contra dengue na amostra de fase aguda ou na amostra de fase convalescente, ou que apresentaram resultados positivos no ELISA-NS1 tiveram, adicionalmente, suas amostra de soro de fase aguda submetidas à extração de RNA e o produto da extração foi amplificado por RT-PCR (reverse transcriptase-polimerase chain reaction) para detecção de RNA sorotipo-específico do vírus da dengue.

Definições usadas no estudo

Seguindo as recomendações da OMS (WHO, 2009) utilizou-se a presença de pelo menos um dos seguintes resultados laboratoriais para definir um caso de dengue confirmado: 1) detecção do antígeno NS1 por ELISA; ou 2) detecção de seroconversão por IgM entre as amostras de sangue de fase aguda e de fase convalescente; ou 3) RT-PCR positivo para dengue. Os pacientes que não preencheram a definição de caso confirmado, mas que apresentaram ELISA IgM positivo na amostra de fase aguda ou na amostra de fase convalescente foram definidos como prováveis casos de dengue. Os pacientes que não preencheram a definição de caso confirmado ou de caso provável foram definidos como pacientes negativos para dengue.

Para as análises de validade da definição de caso suspeito de dengue do M.S, os grupos de pacientes com dengue laboratorialmente confirmada e dengue laboratorialmente provável foram combinadas em um único grupo de pacientes intitulados de casos de D.F.A positivos para dengue. A combinação dos pacientes confirmados e prováveis compondo o grupo de casos positivos para dengue se justifica porque, diferentemente da OMS (WHO, 2009), o M.S utiliza a positividade no ELISA-IgM como um dos critérios para confirmação do diagnóstico da dengue (BRASIL, 2010).

As definições de caso suspeito de dengue preconizada pela Secretaria de Vigilância em Saúde-M.S, avaliadas neste estudo foram aquelas usadas no período entre 2009 e 2013 e a vigente a partir de 2014. A definição de caso vigente entre 2009-2013 considerava como caso suspeito de dengue, todo paciente que apresentasse uma doença febril aguda com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema (BRASIL, 2010). Em 2014, o M.S reformulou a definição de caso suspeito de dengue, incluindo como um dos sinais/sintomas a presença de: vômitos/nauseas, leucopenia e petéquias ou prova de laço positiva (BRASIL, 2014). Todos pacientes incluídos no estudo residiam nos últimos trinta dias na comunidade de Pau da Lima-São Marcos, área da cidade de Salvador com presença do *Aedes aegypti* e onde ocorre transmissão da dengue durante todo o ano.

Análises estatísticas

Os dados foram analisados através dos programas Epi-Info versão 3.5.2 e OpenEpi versão 3.2.1. As características demográficas e clínicas dos pacientes confirmados, prováveis e negativos para dengue foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas ou por medianas e intervalos interquartis.

A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN das definições (2009-2013 e 2014) de caso suspeito de dengue foram mensuradas, baseado na análise dos pacientes que foram confirmados ou negativos para dengue e aqueles que preenchiam ou não o critério de definição de caso suspeito.

Calculamos a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de cada sinal e sintoma preconizado pelo M.S na nova definição de caso suspeito de dengue.

Por fim, a validade da definição de caso suspeito de dengue preconizada pelo MS em 2014 foi avaliada para subgrupos em situações específicas: para as faixas etárias 5-9 anos, 10-14 anos, 15-24 anos e ≥ 25 anos; para os pacientes incluídos no estudo em meses de alta e baixa frequência de ocorrência de dengue; para os pacientes com suspeita clínica de dengue, com suspeita clínica de outra doença e sem qualquer suspeita clínica registrada no prontuário; e para pacientes com duração de sintomas ≤ 1 dia, 2-4 dias, 5-7 dias. Para definir os meses de alta e baixa frequência de ocorrência de dengue, a mediana das frequências mensais de pacientes positivos para dengue foi calculada (20%) e usada como ponto de corte para

identificar os meses de alta e baixa frequência de dengue. Os meses com frequência de ocorrência de dengue superior a mediana obtidas de 20% de positividade para dengue foram considerados como meses de alta frequência de dengue (janeiro e fevereiro de 2009 e fevereiro a agosto de 2010) e os meses com frequência de ocorrência de dengue igual ou menor que a mediana obtida foi considerada como meses de baixa frequência de dengue (março de 2009 a janeiro de 2010 e setembro a dezembro de 2010).

Intervalo de confiança de 95% foi calculado para todas as medidas de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

Considerações éticas

Os pacientes identificados e os seus responsáveis legais em caso de indivíduos menos de 18 anos foram convidados a participar do estudo mediante a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo segue os preceitos éticos determinados pela Resolução 466/2012 que define as Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos no Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz- Fundação Oswaldo Cruz e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

RESULTADOS

Durante os três anos de vigilância, foram incluídos no estudo 3995 participantes, sendo que 3.850 deles tiveram dados referentes aos sinais e sintomas clínicos que compõe a definição de caso do M.S coletados de forma completa e tiveram pelo menos uma amostra de sangue disponível para investigação do diagnóstico dengue. Coleta de duas amostras de sangue (uma de fase aguda e uma durante a convalescença) foi realizada para 3.314 (86,0%) dos 3.915. Destes 3.850 participantes, 530 (14,5%) e 483 (12,5%) preencheram os critérios laboratoriais para caso de dengue confirmado ou provável, respectivamente. Dos 530 participantes com dengue laboratorialmente confirmada, 401 (75,6%) tiveram resultado do RT-PCR positivo, 305 (57,5%) apresentaram soroconversão de IgM entre as amostras de fase aguda e de fase convalescente e 194 (36,6%) tiveram o ELISA para detecção do antígeno NS1 positivo. Mais de um critério para a confirmação do diagnóstico de dengue foi observado em 278 (52,5%) dos casos confirmados de dengue e presença de anticorpos IgM específicos

contra dengue em pelo menos uma das amostras de sangue foi detectada em 461 (86,9%) dos casos confirmados de dengue. O sorotipo viral associado à infecção foi identificado para os 401 casos de dengue confirmados por RT-PCR, sendo eles: DENV1 (43; 10,7%), DENV2 (222; 55,4%), DENV3 (5; 1,2%) e DENV4 (131; 32,7%).

Os casos confirmados e prováveis de dengue foram mais frequentemente no sexo masculino (50,6% e 50,1%, respectivamente) que os pacientes negativos para dengue (46,1%) (Tabela 1). A mediana de idade para os casos confirmados, prováveis e negativos para dengue foi de 19, 20 e 10 anos, respectivamente. Cefaléia e prostração foram referidas por mais de 70% dos participantes do estudo e juntamente com vômito/náusea estiveram presentes em frequências semelhantes entre os casos confirmados, prováveis e negativos para dengue. Já dor retro-orbital e artralgia foram mais frequentes nos casos confirmados para dengue quando comparado aos casos e negativos para dengue. A frequência de exantema e mialgia foi semelhante entre os casos confirmados e provável e menor para os casos negativos para dengue. A detecção de leucopenia foi mais frequente nos casos confirmados (39,1%), seguido pelos casos prováveis, (17,2%) e menores nos casos negativos para dengue (4,9%). O registro no prontuário da suspeita clínica do diagnóstico de dengue ocorreu para 17,3% dos casos confirmados para dengue, para 9,3% dos casos prováveis para dengue e de 2,1% para os casos negativos para dengue (Tabela 1).

A sensibilidade e especificidade dos achados clínicos utilizados na nova definição de caso de dengue do MS foram, respectivamente, de: 87,0% e 17,9% para cefaleia; 80,4% e 20,7% para prostração; 73,5% e 31,4% para mialgia; 54,0% e 61,5% para dor retro-orbitária; 43,3% e 66,7% para artralgia; 22,6% e 87,9% para exantema; 27,4% e 72,9% para vômitos/náuseas e 31,2% e 95,0% para leucopenia (Figura 1A e 1B). Já os valores preditivos positivos e negativos foram, respectivamente, de: 27,4% e 79,5% para cefaléia; 26,6% e 74,8% para prostração; 27,7% e 76,8% para mialgia; 33,9% e 78,9% para dor retro-orbitária; 31,7% e 76,7% para artralgia; 40,0% e 76,0% para exantema; 26,5% e 73,7% para vômitos/náuseas e 80,7 e 67,5% para leucopenia (Figura 1C e 1D).

A sensibilidade e a especificidade da definição de caso suspeito de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2014 foram de 92,5% (IC 95%: 90,7-94,0%) e 11,5% (IC 95%: 10,4-12,7), respectivamente. Enquanto que o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo desta definição foram de 27,1% (IC 95%: 25,7-28,7%) e 81,9% (IC 95%: 77,0-

84,6%). A definição de caso de dengue preconizado pelo Ministério da Saúde no período entre 2009 e 2013 apresentava uma sensibilidade e especificidade de 90,2% (IC 95% 88,2-91,9%) e 14,0% (IC 95% 12,8-15,4%), respectivamente. E o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram de 27,3% (IC 95% 25,8-28,8%) e 80,1% (IC 95% 76,4-83,4%). (Figura 2)

A análise da validade da definição de caso suspeito de dengue adotada em 2014 por faixa etária mostrou que a sensibilidade do critério de definição de caso de dengue preconizado pelo M.S aumenta com o aumento da faixa etária, a custo que reduz a especificidade (Tabela 2). Embora a estratificação por faixa etária não tenha demonstrado uma grande variabilidade no VPP, o valor preditivo negativo foi substancialmente maior no grupo ≥ 25 , se comparadas aos grupos mais jovens (Tabela 2). Períodos de alta e baixa frequência de dengue foram analisados para determinar se a intensidade da transmissão da dengue influencia o desempenho do critério adotado pelo MS para definir casos suspeitos de dengue. Independente da frequência de dengue entre os pacientes com D.F.A foi observado que, a sensibilidade foi alta e a especificidade foi baixa, entretanto já o período de alta frequência o valor preditivo positivo apresentou um melhor desempenho (41,1%), comparado ao período de baixa ocorrência de dengue (12,5), já o valor preditivo negativo teve uma baixa performance (73,2%) no período de alta frequência e um melhor desempenho (88,5%) no período de baixa transmissão da doença (Tabela 2). Analisamos o critério de definição de caso do M.S estratificado com a suspeita médica registrada em prontuários, pode-se concluir que em participante que tiveram a suspeita para dengue, a sensibilidade e o valor preditivo positivo da definição de caso apresentaram um bom desempenho (97,8%; 69,3%, respectivamente), mas a especificidade e valor preditivo negativo foram ruins (1,7%; 20%, respectivamente). Por fim, avaliamos a acurácia da definição estratificado por dias de sintomas e concluímos que a sensibilidade, VPP, e VPN apresentam discretas melhoras quanto mais dias de sintomas apresentar o paciente.

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que a dengue é uma etiologia freqüente entre as doenças febris agudas, correspondendo cerca de $\frac{1}{4}$ dos atendimentos, evidenciando o elevado impacto da doença em pacientes atendidos em pronto-atendimento por DFA. Nesta unidade de pronto-atendimento, de cada 100 pacientes atendidos por uma DFA, 26 foram confirmadas como

dengue, mas somente 17,3% dos casos de dengue tiveram registro de suspeita da doença no prontuário.

Em nosso estudo, exantema e detecção de leucopenia estavam associadas ao diagnóstico de dengue, esse achado é similar ao de outros estudos realizados com crianças (ENDY, 2002; RODRIGUES *et al.*, 2005) e com pacientes hospitalizados de todas as faixas etárias (NUNES *et al.*, 2003) que também encontraram exantema como manifestação clínica associada. Outro estudo que avaliou a definição de caso de dengue da OMS em pacientes ≥ 12 anos identificou leucopenia e exantema associado à confirmação do diagnóstico da doença (DAUMAS *et al.*, 2013). Entretanto, nós também identificamos artralgia, mialgia e dor retroorbital associadas a dengue, embora tais manifestações sejam reconhecidas como típicas de dengue, elas não têm sido identificadas como associadas a dengue em outros estudos. Esta diferença pode ser devido à distinção nas amostras estudadas nos outros trabalhos que restringiram a faixa etária (ENDY, 2002; RODRIGUES *et al.*, 2005; DAUMAS *et al.*, 2013), e a pacientes hospitalizados (NUNES *et al.*, 2003). Por outro lado sintomas como cefaleia, prostração, vômito/náusea não foram associados a dengue, corroborando outros estudos (DAUMAS *et al.*, 2013). Isso traduz a limitação da definição de caso, que inclui sinais que não estão associados à doença, além dos mesmos serem sendo frequentes também em outras doenças febris.

Ao analisarmos a validade do critério do MS para dengue, percebemos que tanto a definição usada em 2009-2013 quanto à definição adotada em 2014 apresentam uma alta sensibilidade e uma baixa especificidade (Figura 1). Esse achado é semelhante ao relatado em uma coorte de pacientes ≥ 12 anos com síndrome febril aguda (MARTÍNEZ *et al.*, 2005). Nesse estudo a definição apresentou uma alta sensibilidade a custo de uma baixa especificidade (99%, e 1% respectivamente).

Em relação aos valores preditivos da definição de caso de dengue de 2009-2013 e 2014, observamos baixo valor preditivo positivo e alto valor preditivo negativo. As duas definições tiveram uma taxa de 73% de falsos positivos, trazendo fortes implicações para a vigilância epidemiológica, pois baseado na definição de caso, existe uma grande proporção de pacientes que estão sendo diagnosticado incorretamente, esse achado corrobora um estudo realizado no Rio de Janeiro na primeira epidemia de dengue que ocorreu em 1986. O estudo avaliou a definição de caso de dengue, identificando 57% de falsos positivos no período do

estudo (DIETZ *et al*, 1990), e mesmo com revisões recentes da definição de caso, observa-se que os esforços não tem sido suficiente para auxiliar no diagnostico mais preciso.

Em nosso estudo realizamos uma avaliação entre os períodos (de baixa e alta transmissão) e observamos que em ambos os períodos a definição de caso apresenta uma alta sensibilidade à custa de uma baixa especificidade. Entretanto devido a influencia da prevalência, no período de alta frequência o valor preditivo positivo apresentou um melhor desempenho, como em um estudo realizado em Porto Rico em períodos interepidemicos que relata a dificuldade de diagnóstico da doença em período não epidêmico (RIGAU-PEREZ *et al.*, 1998).

Com o mesmo objetivo realizamos uma análise por faixa etária. A sensibilidade da definição na faixa etária de 35-44 anos é maior, porem a especificidade é maior entre os participantes mais jovens (5-14 anos), contrariando os achados de outro estudo que apesar de ser realizada com crianças a sensibilidade da definição foi melhor entre aqueles no período escolar (RODRIGUES *et al.*, 2005). Nossos achados sugerem que a sensibilidade da definição de caso é maior na faixa etária de jovens adultos, o que pode ser justificado pela maior facilidade desses pacientes relatar o seu real quadro clínico para o profissional de saúde, o que difere de crianças que na maioria das situações é o acompanhante que relata o quadro clínico para o profissional. Outros estudos que avaliaram as manifestações clinicas de pacientes com dengue comprovaram que algumas manifestações foram mais comuns em adultos do que em crianças (KITTIGUL L *et al*, 2007; WANG CC *et al*, 2009).

Realizamos as analises para Sensibilidade, Especificidade, VPP e VPN da definição por dias de sintomas, e pudemos concluir que quanto mais dias de sintomas apresentados pelo paciente no momento do atendimento a definição de caso apresenta uma melhor sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Esse resultado pode ser devido a melhor clareza das manifestações clínica da doença em pacientes com mais dias de sintomas antes do momento da procura ao atendimento clínico.

Esse estudo possui algumas limitações, não recrutamos crianças ≤ 5 anos, entretanto não é um dado comprometedor para nosso estudo, pois o objetivo estava relacionado as manifestações clínicas da dengue, e crianças ≤ 5 anos tem apresentação clínica da dengue semelhante as crianças das demais faixa-etárias (KITTIGUL L *et al*, 2007) , além disso nossos achados estão limitados a uma única unidade de pronto-atendimento, portanto entende-

se a limitação de extrapolar essas análises para todo o contexto dos sistema de informação em saúde no Brasil e no mundo. Nossa avaliação da definição de caso de dengue foi baseada no relato dos participantes em relação as suas manifestações, não realizamos exames físicos e nem acompanhamento medico, exceto leucopenia que foi baseado na realização do exame. Por fim, utilizamos diferentes abordagens de laboratório para identificar os casos de dengue, utilizando esses critérios como o padrão ouro para nossas análises de validade, e devido as limitações dos diagnósticos laboratórios podemos ter alguma caso erradamente diagnosticado, porem, são técnicas utilizadas pelo M.S e reconhecidas na literatura como referencia para o diagnóstico laboratorial da dengue. Apesar dessas limitações, a metodologia do estudo e os nossos achados são precisos e relevantes para obter conclusões pertinentes e de grande importância para a saúde publica.

Portanto, conclui-se que ainda que a definição de caso tenha sido recentemente revisada pelo MS, ainda existe uma fragilidade para identificação dos casos suspeitos, uma vez que a atualização na definição de caso suspeito de dengue não alterou substancialmente o seu desempenho. Embora algumas manifestações clínicas sejam mais frequentes em pacientes com dengue, elas contribuem pouco para distinguir casos de dengue de outras DFAs. O leucograma apresentou melhor capacidade para predizer o diagnóstico de dengue, mas foi realizado apenas por 26,4% dos pacientes.

Estes achados sugerem que a definição de caso suspeito de dengue não tem favorecido a identificação da maior parte dos casos de dengue, e se ela fosse aplicada em todos pacientes com DFA, a maior parte seriam falso-positivos. Além de uma identificação correta do diagnóstico, é importante que seja registrado nos prontuários a suspeita diagnóstica, contribuindo para as ações da vigilância epidemiológica, permitindo conhecer a real magnitude da doença. A baixa suspeição de dengue entre os casos confirmados da doença justifica a realização de estudos para estimar o impacto da subnotificação da dengue para as ações da vigilância.

CONFLITOS DE INTERESSES:

Os autores declaram que não existe um possível conflito de interesse nesse manuscrito.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/Fiocruz, a emergência de Saúde de São Marcos e a comunidade de Pau da Lima/ São Marcos-Salvador-Ba.

FINANCIAMENTO:

CNPQ e FAPESB

Editais: MCT/CNPq N° 073/2009 – PRONEX – Rede Dengue

FAPESB/CNPq N° 025/2010 – Pronex/FAPESB/CNPq

REFERENCIAS

KUMAR, K., *et al.* Dengue: epidemiology, prevention and pressing need for vaccine development. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v.3, n.12, p.997-1000. 2010

BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Brasília, Brasil, 1994.

BRASIL. Assunto: Nova classificação de caso de dengue - OMS. 2014. [Citado 2015 Mar 02] <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>.

RIGAU-PEREZ, J. G., *et al.* Dengue and dengue haemorrhagic fever. **Lancet**, v.352, n.9132, Sep 19, p.971-7. 1998,

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

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504–507, 2013. Disponível em\: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 7ed. Brasília, 2010.

Ministério da Saúde Dengue: Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, Brasil. [Citado 23, Março, 2015]

VAUGHN, D. W., *et al.* Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. **J Infect Dis**, v.176, n.2, Aug, p.322-30. 1997

HALSTEAD, S. B., *et al.* The burden of dengue infection. **The Lancet**, v.369, n.9571, p.1410-1411. 2007.

OOI, E.-E., *et al.* Dengue research needs related to surveillance and emergency response. Report of the Scientific Working Group Meeting on Dengue. Geneva: World Health Organization, 2007. 124-33 p.

DUARTE, H. H. P. & E. B. FRANCA. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. **Rev Saude Publica**, v.40, n.1, Feb, p.134-42. 2006

ENDY, T. P. Epidemiology of Inapparent and Symptomatic Acute Dengue Virus Infection: A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. **American Journal of Epidemiology**, v.156, n.1, p.40-51. 2002.

RODRIGUES, M. B., *et al.* Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? **J Pediatr (Rio J)**, v.81, n.3, May-Jun, p.209-15. 2005

NUNES, A. F. R. F., *et al.* Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v.97, n.4, p.415-419. 2003.

DAUMAS, R. P., *et al.* Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v.13, n.1, p.77. 2013.

MARTÍNEZ, R. A., *et al.* Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. **Biomédica**, v.25, p.412-416. 2005.

DIETZ VJ, *et al.* Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. **Am J Epidemiol.** 131:693-701. 1990.

KITTIGUL L *et al.* The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. **J. Clin. Virol.** 2007

WANG CC *et al.* Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan. **Trans R Soc Trop Med** 2002

TABELAS

Tabela 1 Característica clínica dos pacientes com doença febril aguda de acordo com o resultado laboratorial. (N 3.850)

Características	Dengue confirmado	Dengue provável	Negativo
	(n=530)	(n=483)	(n=2.837)
	Numero (%)ou Mediana [IIQ]		
Sexo masculino ¹	268 (50,6)	242 (50,1)	1390 (46,1)
Mediana idade [IIQ]	19 [10-32]	20 [10-29]	19 [9-30]
Sintomas			
Cafaleia	466 (87,9)	416 (86,1)	2.328 (82,0)
Prostração	433 (81,7)	382(79,1)	2.249 (79,3)
Mialgia ¹	403 (76,0)	342 (70,8)	1.946 (68,6)
Dor retro-orbitária ^{1,2}	322 (60,7)	227 (46,1)	1.091(38,4)
Artralgia ^{1,2}	257 (48,5)	182 (37,7)	945 (33,3)
Vômito / Nausea	149(28,1)	129 (26,7)	770 (27,1)
Rash ¹	126 (23,8)	103 (21,3)	343 (12,1)
Realização de hemograma ^{1,2}	248 (46,8)	139 (28,8)	582 (20,5)
Leucopenia ^{1,2,3}	97 (39,1)	24 (17,2)	29 (4,9)
Suspeição de dengue ^{1,2,4}	92 (17,3)	45 (9,3)	60 (2,1)

¹ Diferença estatisticamente significativa entre os pacientes confirmados para dengue e os negativos. Teste X². (P<0.05).

² Diferença estatisticamente significativa entre os pacientes confirmados e prováveis para dengue. Teste X². (P<0.05).

³ Calculo realizado apenas entre os pacientes que foram submetidos ao exame (N: 969)

⁴ Os dados da suspeita clínica incluíram todos os pacientes. Aquele que não tiveram nenhuma suspeita clínica registrada em prontuário foram considerados como pacientes sem suspeita para dengue.

Tabela 2 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da definição de caso suspeito de dengue preconizada pelo Ministério da Saúde estratificada por idade, período de prevalência, suspeição clínica e dias de sintomas.

	Prevalência de dengue n/N (%)	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
		% (95% IC)			
Total	1013/3850 (26,3)	93,5% (90,7-94,0)	11,5 (10,4-12,7)	27,2 (25,7-28,7)	81,1 (77,0-84,7)
Faixa etária *					
5-9	199/885 (22,5)	82,4% (76,5-87,0)	20,5% (17,7-23,7)	23,1% (20,1-26,4)	80,1% (73,6-85,3)
10-14	201/620 (32,4)	90,0% (85,1-93,5)	12,9% (10,0-16,4)	33,1% (29,3-37,2)	72,9% (61,9-81,7)
15-24	208/825 (25,2)	94,7% (90,8-97,0)	6,1% (4,5-8,3)	25,4% (22,4-28,6)	77,5% (64,1-87,0)
≥25	383/1438 (26,6)	97,9% (95,9-98,9)	7,7% (6,2-9,5)	27,8% (25,5-30,3)	91,0% (83,2-95,4)
Período de prevalencia					
Alto (>20%)	778/1959 (40,2)	93,3% (91,3-94,9)	12,0% (10,3-14,0)	41,1% (38,9-43,4)	73,2% (66,5-78,9)
Baixo (≤20%)	235/1891 (12,4)	89,8% (85,2-93,0)	11,1% (9,7-12,8)	12,6% (11,0-14,2)	88,5 (83,5-92,1)
Suspeição Clínica					
Dengue	137/197 (69,5)	97,1% (92,7-98,9)	1,6% (0,3-8,8)	69,3% (64,4-75,4)	20% (3,6-62,4)
Outras doenças	221/1209 (18,3)	90,9% (86,4-94,1)	11,5% (9,7-13,7)	18,7% (16,5-21,1)	85,0% (78,0-90,1)
Nenhuma	625/2252 (27,7)	92,8% (90,5-94,6)	10,9% (9,5-12,5)	85,0% (78,0-90,1)	79,8% (74,0-84,6)
Dias de sintomas					
≤ 1	232/995 (23,3)	88,8% (84,1-92,4)	11,9% (9,8-14,4)	23,5% (20,8-26,4)	77,8% (69,4-84,5)
≥2 e ≤ 4	629/2323 (27,0)	93,3% (91,1-95,0)	10,9% (9,5-12,5)	28,0% (26,1-29,9)	81,5% (75,9-86,0)
≥5 e ≤ 7	152/532 (28,6)	94,7% (90,0-97,3)	13,4% (10,4-17,2)	30,4% (26,5-34,7)	86,4% (75,5-93,0)

VPP= valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo. * N=3.764

FIGURAS

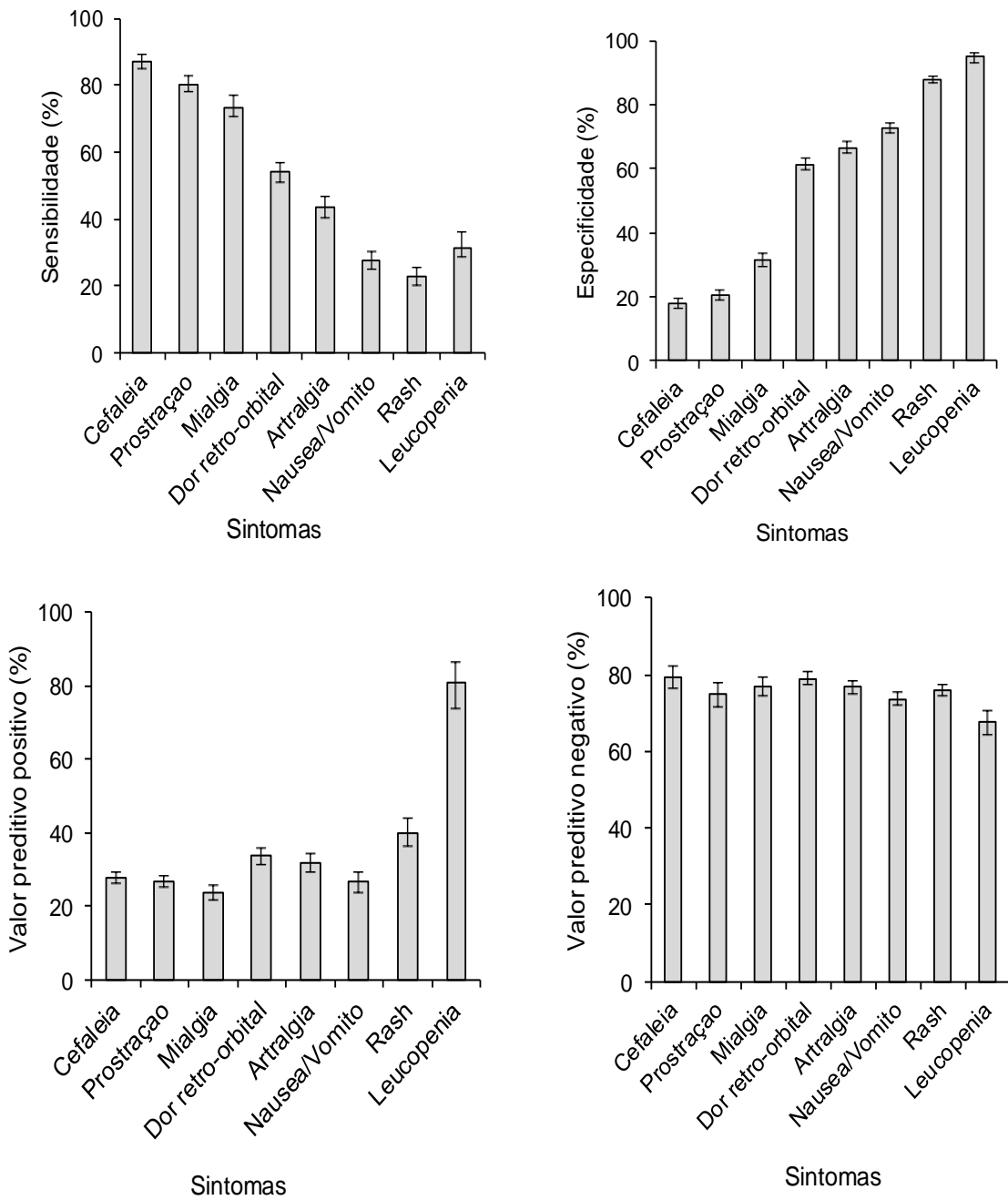


Figura 1 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos sinais e sintomas da nova definição de caso suspeito de dengue preconizado pelo Ministério da saúde (2014)

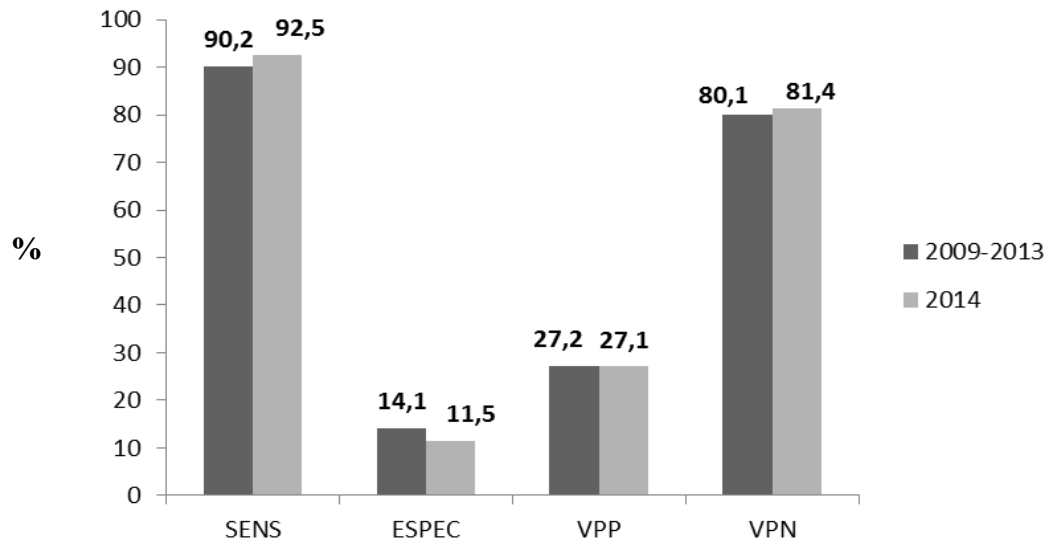


Figura 2 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da definição de caso suspeito de dengue preconizado pelo Ministério da saúde (2009-2013;2014)

5 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados nessa dissertação sugerem que o sistema de notificação da dengue tem uma baixa sensibilidade e os registros não representam a real carga da doença no Brasil. Devido à definição de caso de dengue ser pouco específica é provável que os profissionais de saúde não a utilizem em suas rotinas para a suspeição da doença, e além disso a suspeição de dengue nos prontuários não é registrada, influenciado na baixa sensibilidade do sistema em capturar os casos. Portanto, o sistema de vigilância epidemiológica deve pensar em instrumentos que ajudem a melhor estimar o verdadeiro número de casos da doença, incluindo o uso de sistemas de vigilância sentinela para a doença e a aplicação de métodos que permitam o diagnóstico laboratorial a ser realizado de forma rápida e simples nas unidades de pronto-atendimento. É importante projetar um número de casos da doença mais próximo do real, pois será útil para o melhor monitoramento da ocorrência de dengue e para guiar as ações de controle e prevenção.

REFERENCIAS

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504–507, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>.

BRASIL, 2004. Ministério da Saúde. **Dengue: Notificações registradas no sistema de informação de agravos de notificação – SINAN**, Brazil. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/dengue/bases/denguebrnet.de>. Cited 2015 Mar 02.

BRASIL, Departamento de Imprensa Nacional. **Diário Oficial da União**, - Decreto nº 49.974-A, de 21 de janeiro de 1961.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6 ed. Brasília, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília. 7 ed., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nova classificação de caso de dengue - OMS**. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>>. Acesso: 17 jan 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Programa nacional de controle da dengue**. (PNCD). Brasília, 2002.

CENTERS for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. **MMWR**, v. 50, 2001.

DAUMAS, R. P. *et al.* Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 77, 2013.

DIETZ, V. J. *et al.* Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. **American Journal of Epidemiology**, v. 131, p. 693-701, 1990.

DONALSIO, M.R. *et al.* Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 283–285, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201500010022>>.

DUARTE, H. H. P.; FRANCA, E. B. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 134-142, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>>. Acesso em: 17 jan 2015.

ENDY, T. P. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, n. 1, p. 40-51, 2002.

GEORGE, R.; L.C. LUM. Clinical spectrum of dengue infection. Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: **CAB International**, p. 89-113, 1997.

GUBLER, D.J.; G. G. CLARK. Dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. **Emerging Infectious Disease**, v. 1, n. 2, p. 55-57, 1995.

HALSTEAD, S. B. *et al.* The burden of dengue infection. **The Lancet**, v. 369, n. 9571, p. 1410-1411, 2007.

KITTIGUL L *et al.* The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 39, p. 76–81, 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2007.04.006>.

KUMAR, K. *et al.* Dengue: epidemiology, prevention and pressing need for vaccine development. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 3, n. 12, p. 997-1000, 2010.

MARTÍNEZ, R. A. *et al.* Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. **Biomédica**, v. 25, p. 412-416, 2005.

MONDINI, A.; CHIARAVALLIOTI NETO, F. Socioeconomic variables and dengue transmission. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 923-930, 2007.

NUNES, A. F. R. F. *et al.* Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 97, n. 4, p. 415-419, 2003.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, preventions and control. New Edition, 2009. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf.

OOI, E. -E. *et al.* **Dengue research needs related to surveillance and emergency response.** Report of the Scientific Working Group Meeting on Dengue. Geneva: World Health Organization, 2007. p. 124-133 .

RIGAU-PEREZ, J. G. *et al.* Dengue and dengue haemorrhagic fever. **Lancet**, v. 352, n. 9132, p. 971-977, 1998.

RODRIGUES, M. B. *et al.* Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 3, p. 209-215, 2005.

RUNGE-RANZINGER, S. *et al.* Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. **Tropical Medicine and International Health**, v. 19, p. 1116–1160, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12333>.

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 Disease**, v. 4, n. 3, p. e633, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000633>

TEIXEIRA, M.G. et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. **Informe Epidemiológico Sus**, v.7, mar. 1998.

TOLEDO, A.L. *et al.* Reliability of the final dengue diagnosis in the epidemic occurring in Rio de Janeiro, Brasil, 2001-2002. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p. 933-940, 2006.

VAUGHN, D. W. *et al.* Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. **Journal Infectious Disease**, v. 176, n. 2, p. 322-330, 1997.

VONG, S, *et al.* Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture-recapture analysis of the national dengue surveillance system. **Epidemiol Infectious**, v. 140, p. 491–499, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268811001191>.

WANG, C.C. *et al.* Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, p. 871–877, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.04.024>.

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

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 Disease**, v. 5, n. 3, p. e996, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000996>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020**. 2012. Cited 2015 Mar 02.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1

saber se você tem dengue. Se os testes forem negativos para dengue o sangue poderá ser testado para outras doenças. Você precisará retornar a este centro de saúde daqui a duas semanas para que possamos realizar uma nova entrevista e coletar uma segunda amostra de sangue. Caso você não retorne, agendaremos uma visita de nossa equipe à sua casa. Isso é importante porque nem sempre é possível confirmar o diagnóstico de dengue com apenas uma amostra de sangue e também porque poderemos coletar informações sobre a evolução de sua doença.

Confidencialidade: Suas respostas durante a entrevista serão confidenciais. Apenas você, os responsáveis pelos seus cuidados médicos no posto de saúde, os investigadores do grupo de pesquisa e os Comitês de Ética em Pesquisas terão acesso a estas informações. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa.

No. da casa do participante: | | | | | **No. de identificação do participante:** | | | | |

Participação Voluntária: Sua participação nesta pesquisa é voluntária. Você pode se recusar a participar ou interromper sua participação em qualquer momento. Também, a equipe de estudo pode optar por encerrar sua participação durante ou no fim da pesquisa. Neste caso, você será avisado. Durante a entrevista, se houver alguma pergunta que você ache que não é própria e não queira responder, você tem o direito de não respondê-la. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará seus cuidados médicos e nem haverá prejuízo em suas relações presentes ou futuras com o posto de saúde ou com as instituições envolvidas na pesquisa. Você não será responsável por nenhuma despesa associada com esta pesquisa, incluindo as análises laboratoriais de suas amostras de sangue. Não haverá pagamento pela sua inclusão na pesquisa, mas você será ressarcido pela despesa relativa ao seu deslocamento ao centro de saúde no dia em que for necessário que você retorne para coletarmos uma segunda amostra do seu sangue. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer questão sobre sua participação ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, entre em contato com o 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, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Autorização para Banco de Amostras de Sangue: Eu autorizo que o sangue que sobrar desta pesquisa seja congelado e armazenado na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para uso em futuros projetos de pesquisa. A utilização dessas amostras de sangue só deverá ocorrer após a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisas, e mediante um novo convite para obtenção de consentimento específico para a nova pesquisa. A minha identidade deverá ser mantida em sigilo.

- () Eu autorizo que o sangue que sobrar desta pesquisa seja congelado e armazenado na Fiocruz.
 () Eu não autorizo, o sangue que sobrar desta pesquisa deverá ser descartado.

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

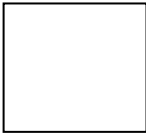
Data

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 do Investigador

Data

Hora

**Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde
Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia
Escola de Saúde Pública da Universidade de Yale**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Menores para uso na Vigilância para Síndrome Febril Aguda

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 menores de idade: As informações a seguir são referentes a uma pesquisa sobre a dengue que estamos realizando nesta unidade de saúde. Por favor, escute cuidadosamente e fique a vontade para fazer perguntas e tirar dúvidas com o entrevistador.

Nós estamos pedindo sua ajuda porque você tem uma doença que pode ser dengue. Nós gostaríamos de conversar com você sobre sua doença e fazer exames no seu sangue para que possamos descobrir se você está ou não com dengue. Estas informações poderão ajudar no diagnóstico, tratamento e controle da doença no futuro.

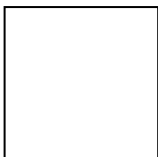
Se você concordar em ajudar, nós faremos a você e a seus pais algumas perguntas sobre o que você está sentindo. Também gostaríamos de coletar uma pequena quantidade de sangue do seu braço com uma agulha e isso pode causar um pouco de dor no local onde o sangue for coletado e mais raramente pode aparecer uma mancha roxa ou uma infecção no local, porém este risco será muito pequeno porque um profissional treinado vai realizar a coleta. Daqui a duas semanas você terá que retornar ao posto de saúde ou então nós iremos visitar você em sua casa para fazer novas perguntas e mais uma coleta de sangue. Seu sangue será examinado e esses dois exames de sangue em dias diferentes vão poder dizer se você teve ou não contato com o vírus que causa 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 do Investigador

Data

Hora

