

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

REGINA PAIVA DAUMAS

**ACURÁCIA DE DADOS CLÍNICOS E
LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE
DENGUE**

Rio de Janeiro
Dezembro de 2010

ACURÁCIA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE DENGUE

REGINA PAIVA DAUMAS

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação stricto sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadoras: Dra. Sônia Regina Lambert Passos e Dra. Patrícia Brasil

Rio de Janeiro
Dezembro de 2010

REGINA PAIVA DAUMAS

ACURÁCIA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE DENGUE

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadoras: Prof^a. Dra. Sônia Regina Lambert Passos

Prof^a. Dra. Patrícia Brasil

Aprovada em 03 / 12 / 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (Presidente)
Doutor em Saúde Pública - IPEC / FIOCRUZ

Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente
Doutor em Epidemiologia - ENSP/ FIOCRUZ

Prof. Dr. Andre Reynaldo Santos Périssé
Doutor em Epidemiologia - ENSP/ FIOCRUZ

Prof. Dr. Sérgio Setúbal
Doutor em Patologia - Centro de Ciências Médicas / UFF

Prof^a. Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg
Doutora em Saúde Coletiva - IPEC / FIOCRUZ

Aos meus pais, Edison e Stella,
que apoiam com entusiasmo todos os
meus projetos e compartilham a alegria
das minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Sonia Regina Lambert Passos, pesquisadora vibrante, pelo estímulo permanente, pela confiança e pela orientação dedicada.

À Dra. Patrícia Brasil, que realiza com otimismo e dedicação as atividades de pesquisa, ensino e assistência, pelo incentivo, orientação e amizade.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Joaquim Gonçalves Valente, Dr. Sérgio Setúbal e Dr. André Reynaldo Santos Périssé, pela leitura cuidadosa do projeto, pelas valiosas sugestões por ocasião de sua apresentação e por aceitarem participar com membros efetivos da banca de avaliação desta tese.

Ao Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade, por acompanhar o desenvolvimento deste trabalho de forma atenta desde os primeiros seminários científicos, colaborando com relevantes críticas e sugestões e pela cuidadosa revisão realizada.

Às Dras. Yara Hahr Marques Hökerberg e Cláudia Teresa Vieira de Souza por aceitarem o convite para compor a banca de avaliação desta tese como titular e suplente, respectivamente.

A Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, pela amizade e incentivo, pelas sugestões e auxílio nas análises de dados e por tantas outras coisas que aprendi enquanto trabalhamos juntas.

A Clarisse da Silveira Bressan, pela participação nas avaliações clínicas e pela gentil cessão de figuras.

Aos funcionários do Laboratório de Imunodiagnóstico do IPEC e, em especial à Dra. Ingebourg Georg, pelo empenho na realização dos exames sorológicos e disponibilização de resultados.

A Mayumi Duarte Wakimoto e à Direção do Hospital Municipal Lourenço Jorge, por tornarem possível a cooperação interinstitucional e o desenvolvimento de atividades da pesquisa naquela unidade.

A Liliane Alves Reis, pela assistência competente e pela solidariedade nos momentos mais críticos.

A Flávia Lattario Ribeiro, pelo auxílio na digitação dos dados.

Aos bolsistas do Programa de Iniciação Científica do CNPq, Bruno Bianco Gall Carvalho e Diego Vigna Carneiro, pela participação nas avaliações clínicas e auxílio na digitação dos dados.

A Else Gribel, Celina Santos Boga Marques Porto e Emília Maria de Andrade Correia, pela confiança, amizade e apoio que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Ao CNPq e ao Programa de Desenvolvimento de Tecnologias em Saúde Pública (PDTSP) - Rede Dengue, pelo financiamento de pesquisas coordenadas pelos Laboratórios de Doenças Febris Agudas e de Epidemiologia Clínica que produziram os dados que são analisados neste trabalho.

Ao Eric e à Marina, pelo *pacto de colaboração* graças ao qual foi possível trabalhar em casa como nunca e ausentar-me de quase todas as atividades de lazer por alguns meses. Sua paciência e compreensão incentivaram-me a trabalhar com maior empenho para tornar menos longa sua espera.

Ao Felipe, pelo carinho e apoio ao longo desta caminhada e por sua dedicação aos nossos filhos, tornando menos penosos os meses em que minha atenção esteve quase integralmente voltada para este trabalho.

À Margarida, que ao cuidar de tudo o que é essencial no meu lar, permite que eu me ocupe de coisas menos importantes, mas que me são tão caras.

Aos meus pais, pelo amor incondicional.

Por fim, gostaria de agradecer a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, e que são tantos que não é possível enumerar.

RESUMO

Daumas, R P. **Acurácia de dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de dengue.** Rio de Janeiro, 2010. 110 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

O dengue é uma doença viral aguda transmitida por mosquitos, que tem como principal vetor o *A. aegypti*. Constitui-se em um grave problema de saúde pública no Brasil e em muitos países tropicais. Seu diagnóstico é geralmente baseado exclusivamente em critérios clínicos inespecíficos, uma vez que os testes laboratoriais não são amplamente disponíveis. A fim de contribuir para as ações de vigilância das doenças febris e para a identificação de características clínicas úteis para o diagnóstico do dengue, apresentamos neste trabalho dois estudos. No primeiro, descrevemos a concordância entre observadores quanto às informações da anamnese e exame físico de pacientes ambulatoriais maiores de 12 anos com uma doença febril aguda (DFA). Dados clínicos foram coletados de forma independente por dois médicos, utilizando um questionário semi-estruturado e a concordância interobservadores foi estimada pelo índice *kappa*. Foram avaliados 140 pacientes. Para todos os sintomas, o índice *kappa* ponderado foi superior a 0,6, indicando concordância ao menos substancial. Os sinais físicos *exantema*, *palidez*, *linfonomegalia* e *hiperemia conjuntival* apresentaram concordâncias significativamente $> 0,6$, enquanto *hiperemia de orofaringe* e *desidratação* apresentaram concordâncias menores. A aplicação do questionário mostrou boa confiabilidade para os sinais e sintomas mais frequentes, sendo potencialmente útil para aplicação em vigilância e pesquisa. O segundo estudo teve por objetivo identificar características clínicas e parâmetros hematológicos úteis para discriminar o dengue de outras doenças febris. Foi um estudo prospectivo com pacientes ambulatoriais de mais de 12 anos de idade, com história de febre por até sete dias, sem foco infeccioso evidente. Análise de regressão logística foi empregada para identificar sintomas, sinais físicos e dados do hemograma válidos para o diagnóstico de dengue em pacientes avaliados em até três (dias 0-3) e de quatro a sete dias (dias 4-7) após o início da febre. De acordo com os resultados dos testes de referência, 202 pacientes foram classificados como dengue e 103 como não-dengue. Para pacientes avaliados nos dias 0-3, um modelo incluindo as variáveis *leucometria* e *hiperemia conjuntival* atingiu sensibilidade de 81% e especificidade de 71%. Para pacientes avaliados nos dias 4-7, um modelo com as variáveis *história de exantema* e *plaquetometria* apresentou sensibilidade de 61% e especificidade de 94% para o diagnóstico de dengue. Na população do estudo, os modelos preditivos construídos apresentaram acurácia diagnóstica moderada e superior à obtida pela definição de caso de 1997 da Organização Mundial de Saúde. Esses resultados são potencialmente úteis para vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: 1. Reprodutibilidade dos testes. 2. Exame físico. 3. Anamnese/métodos. 4. Dengue/diagnóstico 5. Sensibilidade e Especificidade.

ABSTRACT

Daumas, R P. **Accuracy of clinical and laboratory signs for dengue diagnosis.** Rio de Janeiro, 2010. 110 p. Thesis [PhD in Clinical Research in Infectious Disease] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Dengue is a mosquito-borne viral illness with *A. aegypti* being its principal vector. It is an important public health problem in Brazil and in many tropical countries. Dengue diagnosis is frequently based on unspecific clinical criteria as the availability of laboratory tests is restricted. In order to contribute with the surveillance activities on acute febrile illnesses and to identify clinical features that might be useful for dengue diagnosis, we present two studies in this thesis. In the first one, we describe the interobserver agreement on clinical history and physical signs of outpatients older than 12 years with an acute febrile illness (AFI). Clinical data were collected in an independent way by two physicians, using a semi-structured form and interobserver agreement was estimated by *kappa* coefficient. A total of 140 patients were evaluated. For all symptoms weighted *kappa* values were greater than 0.6, indicating an at least substantial agreement. The physical signs *exanthema*, *pallor*, *lymph node enlargement* and *eye congestion* showed agreements significantly > 0.6, while *pharyngeal erythema* and *dehydration* presented lower agreements. The questionnaire application showed good reliability for the most frequent signs and symptoms and may prove useful at gathering data for surveillance and research at sentinel sites. The second study had the purpose of identifying clinical and hematological features that could be useful to discriminate dengue from other febrile illnesses. It was a prospective study with outpatients over 12 years of age referring fever for up to seven days without any evident focus of infection. Logistic regression analysis was used to identify symptoms, physical signs and hematological features valid for dengue diagnosis in patients evaluated between zero and three (days 0-3) and four to seven days (days 4-7) from fever outset. Based on the results of reference tests, 202 patients were classified as dengue and 103 as non-dengue. For patients evaluated on days 0-3, a model including the variables *conjunctival hyperemia* and *leukocyte counts* achieved a sensitivity of 81% and specificity of 71%. For patients evaluated on days 4-7, a model with *rash* and *platelet counts* achieved a sensitivity of 61% and specificity of 94% for dengue diagnosis. In our population the predictive models constructed achieved a moderate accuracy and were better for than the current dengue case definition proposed by World Health Organization in 1997. These results are potentially useful for surveillance.

Keywords: 1. Reproducibility of Results. 2. Physical Examination. 3. Medical History Taking/methods. 4. Dengue/diagnosis. 5. Sensitivity and Specificity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Número médio anual de casos de febre do dengue (FD) e febre hemorrágica do dengue (FHD) notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) e países notificando dengue, 1955-2007	4
Figura 2	Casos notificados de dengue. Brasil e Grandes Regiões, 1990-2009	7
Figura 3	Casos confirmados de febre hemorrágica do dengue. Brasil e Grandes Regiões, 1990-91 e 1994-2009	8
Figura 4	Classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde para os casos de dengue e níveis de gravidade (OMS, 2009)	11
Figura 5	Viremia e resposta imune humoral em infecções primárias e secundárias pelo vírus do dengue	13
Figura 6	Comparação da sensibilidade do antígeno NS1, anticorpos IgM e combinação de IgM e NS1 entre 165 pacientes com infecção pelo vírus do dengue, de acordo com o dia de doença após o início da febre	16
Figura 7	Distribuição dos casos de dengue e não-dengue incluídos no presente estudo segundo o mês e ano em que foram avaliados	18
Figura 8	Curva receiver-operating characteristic (ROC)	26
ARTIGO 1		
Figure 1	Formulae used to calculate agreement rates for dichotomous variables according to the classification of patients by observers 1 and 2	47
ARTIGO 2		
Figura 1	Fluxograma descritivo do processo de diagnóstico dos pacientes elegíveis	69
Figura 2	Curvas <i>receiver-operating characteristic</i> (ROC) dos modelos logísticos com dados clínicos e laboratoriais (Logístico) e dos critérios para dengue provável da Organização Mundial de Saúde (Pontos OMS97) para pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre	73

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1	Classificação das apresentações clínicas do Dengue pela Organização Mundial de Saúde (1997)	9
Quadro 2	Critérios definidores do diagnóstico de Dengue com Complicações (DCC) segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2007)	11
Quadro 3	Classificação dos indivíduos segundo um teste diagnóstico e um padrão de referência	24
Quadro 4	Indicadores de acurácia mais utilizados na avaliação de testes diagnósticos	24
Quadro 5	Fórmulas utilizadas para o cálculo dos índices de concordância apresentados para as variáveis dicotômicas, de acordo com a classificação dos pacientes por dois observadores	29

ARTIGO 1

Table 1	Interobserver agreement for clinical history items assessed and classified as absent, mild, moderate or intense (0-3)	48
Table 2	Interobserver agreement for symptoms assessed as present/absent in patients with acute febrile illness	49
Table 3	Prevalence, positive and negative agreement, total observed agreement, and simple kappa for physical signs in patients with acute febrile illness	50

ARTIGO 2

Tabela 1	Características sócio-demográficas da amostra segundo o diagnóstico final	69
Tabela 2	Manifestações clínicas associadas ao diagnóstico de Dengue em pacientes avaliados até 3 dias (Dias 0-3) ou de 4 a 7 dias (Dias 4-7) após o início da febre. Odds ratio (OR) brutas com respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%	70
Tabela 3	Medidas de acurácia das variáveis clínicas associadas ao diagnóstico de dengue para pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre	71

Tabela 4	Comparação dos sinais clínicos e resultados laboratoriais segundo o diagnóstico final para os pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre	71
Tabela 5	Odds ratios ajustadas e medidas de acurácia para o diagnóstico de dengue dos modelos de regressão logística múltipla para pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	porcento
/mm³	por milímetro cúbico
°C	Graus Celsius
AUC	<i>Area under the curve</i> (inglês) ou Área sob a curva
DCC	Dengue com complicações
DENV-1	Vírus do dengue do sorotipo 1
DENV-2	Vírus do dengue do sorotipo 2
DENV-3	Vírus do dengue do sorotipo 3
DENV-4	Vírus do dengue do sorotipo 4
DFA	Doença febril aguda
DOR	<i>Odds ratio</i> diagnóstica
FD	Febre do dengue
FHD	Febre hemorrágica do dengue
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina da classe G
IgM	Imunoglobulina da classe M
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
κ	<i>kappa</i>
MAC-ELISA	<i>IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay</i> (inglês) ou Ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos IgM
NS1	Proteína não-estrutural 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>

PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (inglês) ou Reação em cadeia da polimerase
RJ	Estado do Rio de Janeiro
RNA	Ácido ribonucléico
ROC	<i>Receiver-operating characteristic</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase – polymerase chain reaction</i> (inglês) ou Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SCD	Síndrome do choque do dengue
SESDEC-RJ	Secretaria de Saúde e Defesa Civil do Estado do Rio de Janeiro
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Dengue	2
1.1.1. Etiologia e ciclo de transmissão	2
1.1.2. Epidemiologia	3
1.1.3. Histórico	4
1.1.4. Manifestações clínicas e classificação	8
1.1.5. Diagnóstico laboratorial	12
1.2. Vigilância de Doenças Febris Agudas	16
1.3. Avaliação da acurácia de testes diagnósticos	19
1.3.1. Medidas de acurácia diagnóstica	22
1.3.2. Medidas de reprodutibilidade	28
1.3.3. Diagnóstico clínico do dengue.....	30
2. JUSTIFICATIVA	34
3. OBJETIVOS	36
4. ARTIGO 1: Interobserver agreement on signs and symptoms of patients with acute febrile illness	37
5. ARTIGO 2: Acurácia de dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de dengue	53
6. CONCLUSÕES	78
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
BIBLIOGRAFIA	83
ANEXOS	91
Carta de aprovação do CEP	92
Instrumento de coleta de dados clínicos	93
Manual para coleta e registro de dados clínicos	99
Equações dos modelos logísticos, valores preditos, sensibilidade e especificidade nos melhores pontos de corte	111

1. INTRODUÇÃO

O dengue é uma doença viral aguda com manifestações clínicas variadas. Tipicamente, apresenta-se como uma doença autolimitada, caracterizada por febre associada a sintomas como cefaléia, artralgia, mialgia, náuseas, vômitos e exantema, denominada de febre do dengue. Porém, no curso da doença alguns pacientes evoluem com manifestações graves, ocasionadas por aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de plasma, que podem levar ao óbito. De acordo com o sistema de classificação de 1997 da Organização Mundial de Saúde (OMS), a forma mais grave da doença, denominada de febre hemorrágica do dengue, é definida pela presença simultânea de sinais de extravasamento de plasma, manifestações hemorrágicas e contagem de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ em um paciente com diagnóstico de dengue (OMS, 1997).

O diagnóstico diferencial do dengue inclui uma extensa relação de doenças infecciosas e não-infecciosas e é particularmente difícil nos primeiros dias da doença. Testes rápidos para o diagnóstico precoce ainda estão sendo submetidos a estudos de validação e não estão amplamente disponíveis, de modo que seu diagnóstico é geralmente baseado em critérios clínico-epidemiológicos. Neste contexto, a identificação de preditores clínicos do dengue entre pacientes que apresentam uma doença febril aguda pode auxiliar na identificação oportuna dos casos, propiciando o acompanhamento clínico adequado e o início precoce do tratamento de suporte, quando necessário.

A capacidade de um teste em discriminar portadores de não-portadores de uma determinada condição de interesse é denominada acurácia. A acurácia diagnóstica de sinais e sintomas clínicos pode ser avaliada com o mesmo instrumental metodológico empregado nas avaliações de testes diagnósticos em geral (laboratoriais, radiológicos e outros). Uma questão crítica na avaliação clínica, que tem reflexos em sua acurácia, é a reprodutibilidade dos resultados, particularmente a concordância entre diferentes examinadores quanto aos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes.

Com o objetivo de contribuir para a vigilância das doenças febris e para a identificação de sinais clínicos úteis para o diagnóstico de dengue, são apresentados neste trabalho os resultados de dois estudos: 1) Concordância interobservadores

quanto a sinais e sintomas de pacientes com uma doença febril aguda; e 2) Acurácia de dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de dengue.

A seguir, são apresentados alguns aspectos sobre o dengue, a vigilância de doenças febris e a avaliação de testes diagnósticos a fim de situar o leitor quanto aos principais temas abordados nos referidos estudos.

1.1. DENGUE

1.1.1. Etiologia e ciclo de transmissão

O agente etiológico do dengue é um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. Seu genoma é composto por RNA (ácido ribonucléico) de fita simples que codifica três proteínas estruturais (capsídeo, membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais. Quatro sorotipos virais (DENV-1 a DENV-4), com propriedades antigênicas distintas, são reconhecidos. A infecção por um sorotipo induz imunidade para o mesmo sorotipo por toda a vida, mas apenas uma proteção parcial e temporária contra os outros sorotipos. Do ponto de vista epidemiológico, os vírus do dengue são classificados como arbovírus (*arthropod-borne vírus*), transmitidos para os humanos através de picadas de mosquitos do gênero *Aedes* infectados (Ross, 2010).

O ciclo de transmissão de maior importância para a saúde pública é o ciclo urbano endêmico-epidêmico que tem como vetor o *A. aegypti*. Este é um mosquito pequeno, preto e branco, doméstico, que deposita seus ovos preferencialmente em recipientes artificiais encontrados no peridomicílio, como vasos de planta, pneus velhos, vasilhames que coletam água da chuva e lixo em geral. Reservatórios para armazenamento de água como caixas d'água e cisternas abertas são importantes focos de reprodução por permitir a geração de grandes quantidades de mosquitos adultos próximos às habitações (Guzman; Isturiz, 2010). As fêmeas do *A. aegypti* frequentemente picam várias pessoas durante um mesmo repasto e, quando infectadas, podem transmitir o vírus a várias delas, comportamento que faz desta espécie um vetor muito eficiente (Gubler, 1998).

A partir da picada por um mosquito infectante, segue-se um período de incubação de três a 14 dias (quatro a sete, em média), após o qual a pessoa pode experimentar o início abrupto de febre acompanhada de uma variedade de sintomas

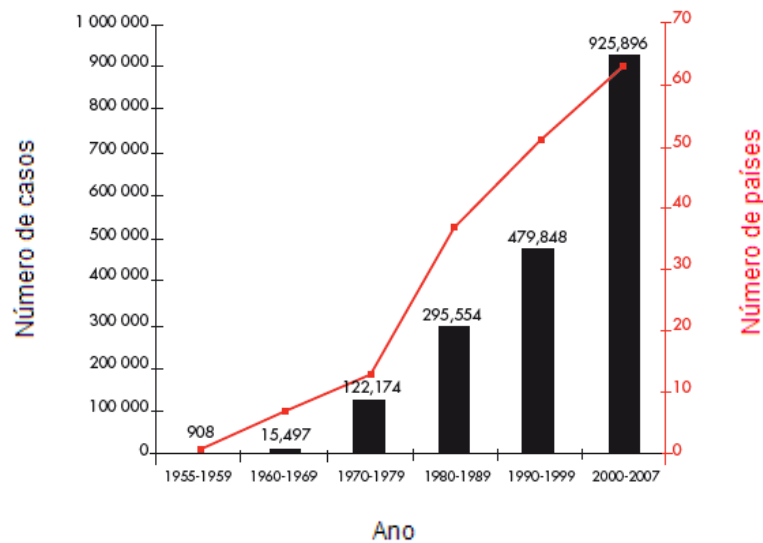
e sinais inespecíficos. Durante o período febril, que pode variar de dois até dez dias, os vírus dengue circulam no sangue periférico. Se outros mosquitos *A. aegypti* picarem a pessoa doente na fase febril virêmica, esses mosquitos se tornarão infectados e passarão a transmitir o vírus após um período de incubação extrínseco de oito a 12 dias (Gubler, 1998).

1.1.2. Epidemiologia

O dengue é uma doença reemergente nos trópicos. Nos últimos 50 anos, sua incidência aumentou exponencialmente, acompanhada de grande expansão geográfica (OMS, 2009) (Figura 1). Atualmente, o dengue é endêmico em mais de 100 países do Sudeste Asiático, Oriente Médio, Américas e África e sua incidência continua crescendo. Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas de risco para transmissão do dengue e que de 50 a 100 milhões de infecções ocorram anualmente, das quais 500.000 seriam de febre hemorrágica do dengue (Halstead, 2007).

Nas últimas décadas, o rápido crescimento populacional, o aumento do volume de resíduos sólidos e a insuficiência de infra-estrutura de saneamento básico nas áreas urbanas dos países em desenvolvimento produziram condições ideais para a reprodução do mosquito. A existência de extensos territórios infestados por mosquitos *Aedes*, a concentração de grandes populações humanas suscetíveis e a introdução ou circulação de um ou mais sorotipos são fatores que contribuem para as endemias e epidemias de febre do dengue e febre hemorrágica do dengue nessas áreas (Guzman; Isturiz, 2010).

Dentro do quadro global de expansão da doença, o Brasil se destaca como o país com o maior número de casos notificados nos últimos anos. Nos anos de 2000 a 2005, foram mais de três milhões de casos, correspondendo a mais de 60% de todos os casos notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) no período (Teixeira et al., 2009). O vetor está presente em mais de 80% do território nacional e a maioria dos estados apresenta co-circulação dos vírus DENV-1, DENV-2 e DENV-3. Em que pesem os esforços para elaboração e implementação de políticas nacionais para o controle do dengue (Ministério da Saúde (Brasil), 2009), as perspectivas de controle efetivo da doença parecem remotas para os próximos anos.



Fonte: Adaptado de OMS (2009).

Figura 1. Número médio anual de casos de febre do dengue (DF) e febre hemorrágica do dengue (FHD) notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) e países notificando dengue, 1955-2007.

1.1.3. Histórico

Epidemias de uma doença compatível com a febre do dengue foram primeiramente reportadas na literatura médica nos anos de 1779 e 1780. Nessa ocasião, o transporte marítimo comercial era o principal responsável pela disseminação dos vírus e de seu vetor. Desde então, grandes epidemias de dengue, geralmente associadas à introdução de um novo sorotipo viral, passaram a ser registradas a cada 10-30 anos, sendo rara, porém, a recorrência de epidemias em um mesmo local (Rigau-Perez et al., 1998). Durante a Segunda Guerra Mundial, devido a modificações do meio-ambiente associadas ao incremento do transporte marítimo e terrestre, o sudeste da Ásia experimentou a co-circulação de múltiplos sorotipos do vírus do dengue e a atividade epidêmica aumentou. A primeira epidemia de febre hemorrágica do dengue foi registrada em Manila (Filipinas) em 1953-54. Seguiram-se epidemias na Tailândia, em 1958, e na Malásia, Singapura e Vietnã na década de 1960. Com o rápido crescimento das cidades, as epidemias de febre do dengue e febre hemorrágica do dengue disseminaram-se em toda a região ao longo dos anos 70, tornando-se um dos principais problemas de saúde pública na

maioria dos países do sudeste asiático (Gubler, 2002). Caracteristicamente as epidemias de dengue nessa região acometiam principalmente crianças, passando a constar entre as principais causas de hospitalização e óbito nesse grupo etário (OMS, 1997).

Nas Américas, através de um programa coordenado pela Organização Panamericana de Saúde para interromper a transmissão da febre amarela urbana, obteve-se a erradicação do *Aedes aegypti* na maioria dos países da América Central e do Sul ao longo das décadas de 50 e 60. Contudo, após o fim do programa no início dos anos 70, em poucos anos ocorreu a reinfestação de muitas regiões e, em 1995 a distribuição do vetor já atingia o mesmo padrão anterior à campanha de erradicação (Schatzmayr, 2000).

Com a expansão do *Aedes aegypti* ao longo das décadas de 70 e 80, a circulação do vírus do dengue intensificou-se e o número de países com epidemias de dengue cresceu rapidamente durante os anos 80 e 90, à medida que novas cepas e sorotipos virais eram introduzidos (Rigau-Perez et al., 1998).

Os vírus DENV-2 e DENV-3 estão presentes no Caribe pelo menos desde a década de 1940. Já o DENV-1 foi identificado pela primeira vez nas Américas em 1977, em uma epidemia na Jamaica, disseminando-se rapidamente e provocando epidemias em vários outros países da região. Em 1981, o DENV-4 foi isolado de dois viajantes americanos provenientes da ilha de São Bartolomeu que apresentavam quadro clínico suspeito de dengue (Gubler, 1983).

Antes de 1981, as epidemias registradas nas Américas se caracterizavam pela ausência de casos graves e os relatos de casos suspeitos ou confirmados de febre hemorrágica do dengue eram esporádicos e isolados. O primeiro caso de febre hemorrágica do dengue confirmado laboratorialmente foi detectado em Porto Rico em 1975 (Lopez-Correa et al., 1978) e a primeira epidemia desta doença nas Américas ocorreu em Cuba, em 1981. Esta foi causada por DENV-2 e resultou em mais de 10.000 casos de febre hemorrágica grave e 158 óbitos (Kouri et al., 1989). Durante o período de 1984 a 1992, epidemias de dengue com casos associados de febre hemorrágica do dengue ocorreram em Aruba, Colômbia, Brasil, El Salvador, Guiana Francesa, Honduras, México, Nicarágua, Porto Rico e Venezuela (Pinheiro, 1989).

No Brasil, a primeira epidemia com comprovação clínico-laboratorial ocorreu em Boa Vista, Roraima, em 1981/82, causada por DENV-1 e DENV-4 (Osanai et al.,

1983). Mas foi somente após a epidemia de 1986/87 no Estado do Rio de Janeiro (RJ) que o dengue passou a ser um problema de saúde pública em nível nacional. Nesse período, foram notificados 92.000 casos no Estado, sendo isolado apenas o DENV-1 (Nogueira et al., 1988). Do Rio de Janeiro, o vírus se disseminou rapidamente ao longo do litoral para diferentes estados, todos previamente infestados pelo vetor. As epidemias registradas neste período caracterizaram-se pela ausência de registro de casos graves de febre hemorrágica do dengue (Nogueira et al., 2007).

Em 1990, com a introdução do DENV-2, o Estado do Rio de Janeiro experimentou sua segunda grande epidemia, sendo notificados nos anos de 1990 e 1991 105.576 casos de dengue, com 1306 casos de febre hemorrágica do dengue e 39 óbitos (Secretaria de Saúde e Defesa Civil do Estado do Rio de Janeiro (SESDEC-RJ), 2008). No primeiro semestre de 1990, o sorotipo predominante foi DENV-1, enquanto de outubro de 1990 a maio de 1991, foram isolados apenas DENV-2 (Nogueira et al., 1993).

Entre os anos de 1990 e 2000, várias epidemias foram registradas, sobretudo nos grandes centros urbanos das regiões Sudeste e Nordeste, responsáveis pela maior parte dos casos notificados no país. As regiões Centro-Oeste e Norte foram acometidas mais tardiamente, registrando epidemias a partir da segunda metade da década de 90 (Ministério da Saúde (Brasil), 2009) (Figuras 2 e 3).

Em janeiro de 2001, o DENV-3 foi isolado na região metropolitana do Rio de Janeiro, e provocou, no verão seguinte, a maior epidemia reportada no Brasil desde a introdução dos vírus do dengue no Estado em 1986 (Nogueira et al., 2001). Foram notificados no RJ nos anos 2001/2002 369.460 casos e 104 óbitos (SESDEC-RJ, 2008). No mesmo período, os Estados da Bahia e de Pernambuco também apresentaram epidemias. Um total de 813.104 casos e 150 óbitos por dengue foram notificados em todo o país no ano de 2002 (Ministério da Saúde (Brasil), 2010a). Essa epidemia levou a uma rápida dispersão do DENV-3 para outros estados, sendo que em 2004, 23 dos 27 estados do país já apresentavam a circulação simultânea dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 (Ministério da Saúde (Brasil), 2009).

No verão de 2007/2008, após um período interepidêmico no qual apenas o DENV-3 era isolado, o Rio de Janeiro registrou outra grande epidemia, que superou as anteriores em número de óbitos e atingiu as crianças com maior frequência e

gravidade do que até então se observava. Nessa ocasião, foi verificada a reintrodução do DENV-2, que passou a ser o sorotipo predominante (dos Santos et al., 2008). Foram registrados no RJ, em 2008, 255.818 casos de dengue, 1844 casos de FHD e 242 óbitos. Dos óbitos, 102 foram classificados como febre hemorrágica do dengue e 140 como dengue com complicações (Ministério da Saúde (Brasil), 2010a). Em 2010, depois de um período de 28 anos em que não era isolado no país, foi confirmada a reintrodução do DENV-4 no Estado de Roraima (Ministério da Saúde (Brasil), 2010b). Até o momento, não há evidência de epidemias por este sorotipo no país.

É importante ressaltar que se os dados epidemiológicos descritos nos permitem obter um panorama geral da evolução da distribuição espaço-temporal do dengue no país, esses mesmos dados não são válidos para estimar a magnitude da sua incidência e a carga de morbidade a ela associada. Considerando a enorme subnotificação do dengue no Brasil (Vasconcelos et al., 1998) e em outros países (Phuong et al., 2006) esses dados devem representar apenas uma pequena proporção dos casos incidentes.

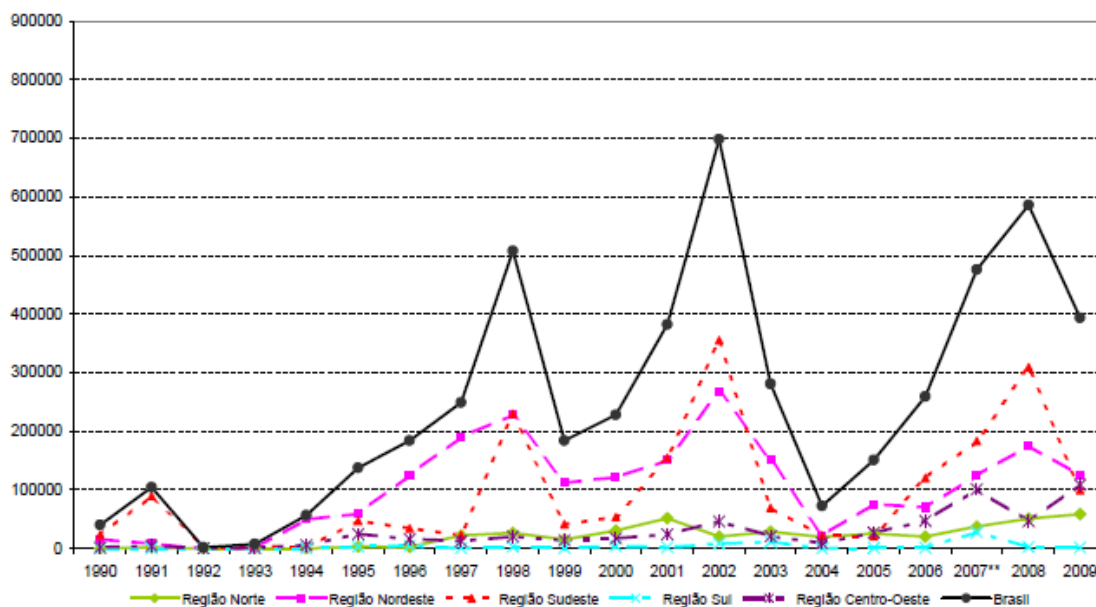


Figura 2. Casos notificados de dengue. Brasil e Grandes Regiões, 1990-2009. SVS-MS, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/graf_casos_dengue_bra_gr_90_09.pdf

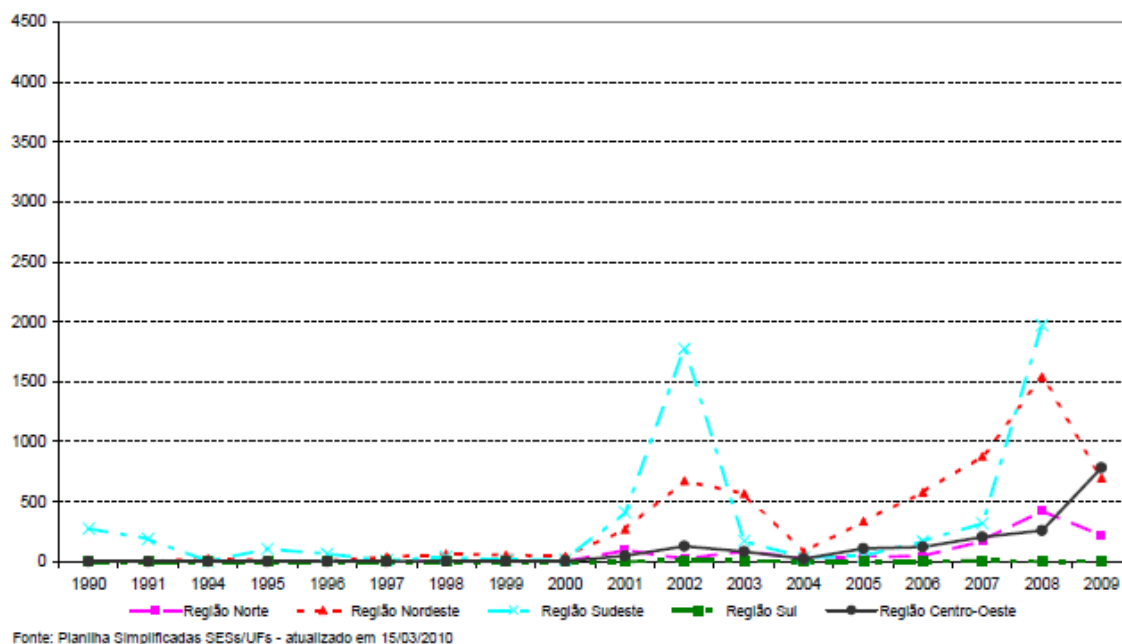


Figura 3. Casos confirmados de febre hemorrágica do dengue. Brasil e Grandes Regiões, 1990-91 e 1994-2009. SVS-MS, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/graf_casos_conf_fhd_bra_gr_90_91_94_09.pdf

1.1.4. Manifestações clínicas e classificação

A infecção pelo vírus do dengue pode causar um amplo espectro de apresentações clínicas, variando de infecção assintomática ou doença febril branda até uma doença hemorrágica grave e fatal. A maioria dos pacientes melhora após um curso clínico autolimitado. Especialmente entre menores de 15 anos, a maioria das infecções é assintomática ou minimamente sintomática. O quadro mais típico, denominado de febre do dengue é caracterizado por febre associada a sintomas como cefaléia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, artralgia, mialgia e exantema. O período de febre e mialgia costuma durar de cinco a sete dias, após os quais os pacientes podem persistir com sensação de fadiga por um período mais prolongado. Manifestações hemorrágicas leves, como petéquias, podem ocorrer tanto nas formas leves como nas graves (Rigau-Perez et al., 1998). Ao final da fase febril, uma pequena proporção dos casos progride para uma forma grave, caracterizada principalmente por aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de plasma, acompanhados ou não de manifestações hemorrágicas. A hidratação venosa é a terapia de escolha e pode reduzir a letalidade dos casos graves para menos de 1%.

É difícil prever quem vai progredir de doença não-grave para grave, mesmo porque o tratamento apropriado pode modificar o curso clínico da doença e evitar o surgimento das condições mais graves. O diagnóstico oportuno é importante para instituir o acompanhamento clínico e a orientação adequada para todos os casos, mesmo que inicialmente sem sinais de gravidade, visto que estes costumam surgir após o 3º dia de doença (OMS, 2009).

A classificação internacional dos casos de dengue para fins de notificação apresenta três categorias: febre do dengue (DF), febre hemorrágica do dengue (FHD) e síndrome do choque do dengue (SCD) (Quadro 1) (OMS, 1997). Para ser classificado como um caso de FHD é necessário apresentar plaquetometria menor que $100.000/\text{mm}^3$, tendências hemorrágicas e sinais de extravasamento de plasma, além dos critérios para dengue clássico (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação das apresentações clínicas do Dengue pela Organização Mundial de Saúde (1997).

Febre do Dengue (FD) – caso provável

Febre de até 7 dias e pelo menos dois dos seguintes sintomas:

cefaléia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, exantema, manifestações hemorrágicas e leucopenia

em paciente que esteve nos últimos 15 dias em local de transmissão de dengue ou com a presença do vetor.

Febre Hemorrágica do Dengue (FHD)

Febre por 2 a 7 dias e

Plaquetopenia $\leq 100.000/\text{mm}^3$ e

Tendências hemorrágicas (prova de laço positiva, petéquias ou sangramentos de pele ou mucosas ou trato gastrointestinal) e

Sinais de extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar (derrames cavitários, hipoproteinemia, aumento de 20% ou mais do valor do hematócrito basal ou queda em 20% após tratamento

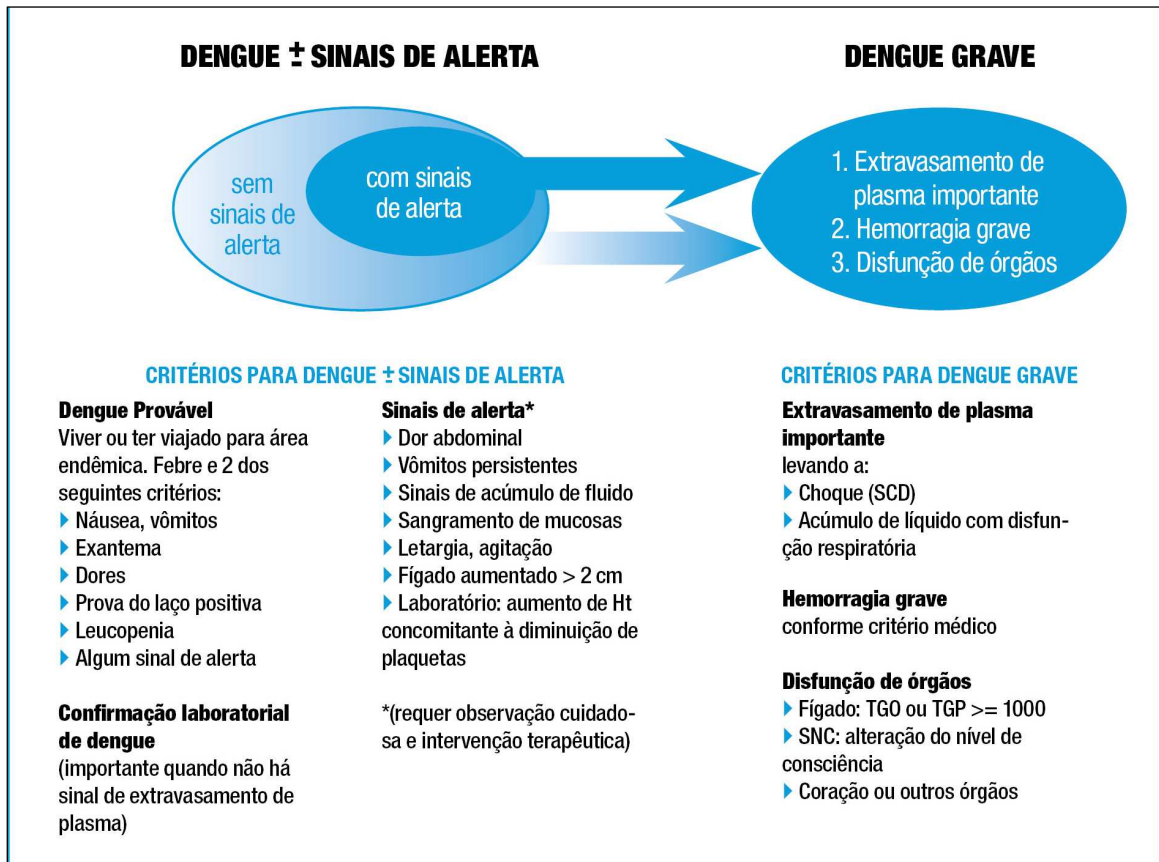
Síndrome do Choque do Dengue (SCD)

Febre hemorrágica do dengue **mais** diminuição da pressão de pulso para menos que 20mmHg , ou hipotensão, ou sinais clínicos de choque circulatório.

Essa classificação tem sido criticada por não identificar como febre hemorrágica do dengue muitos casos graves e por dar muita ênfase ao aspecto hemorrágico, que nem sempre se evidencia nestes casos (Marzochi, 1991). De um modo geral, as críticas à classificação atual em febre do dengue e febre hemorrágica do dengue consideram os seguintes pontos: 1) não é possível distinguir claramente duas entidades clínicas separadas, sendo mais plausível considerar o dengue como uma doença única, com um espectro de apresentações clínicas (Phuong CX et al., 2004); 2) a classificação atual não é útil para o manejo clínico, só sendo passível de realização com certeza ao final da doença, de forma retrospectiva; e 3) muitos casos graves, com sinais de choque circulatório, não preenchem os critérios para classificação como febre hemorrágica do dengue, principalmente em adultos (Balmaseda et al., 2005).

Considerando as limitações descritas, a OMS reuniu um grupo de especialistas e propôs uma nova classificação que se pretende mais útil ao manejo clínico, e que considera três categorias: dengue provável, dengue com sinais de alerta e dengue grave (Figura 4) (OMS, 2009).

No Brasil, os critérios de definição de caso suspeito incluem apenas dados clínicos: não inclui leucopenia e acrescenta prostração aos outros dados clínicos. Diferem dos da OMS pela orientação para o manejo clínico considera quatro estádios de gravidade (A, B, C e D), definidos de acordo a presença de alterações hemorrágicas e/ou de sinais de alarme ou de choque circulatório. As condutas terapêuticas, bem como o nível de atenção (primária a terciária) no qual o paciente deve ser assistido são definidas de acordo com este estadiamento e não com a classificação em FD ou FHD, que é feita retrospectivamente. Em relação a esta classificação, feita após o encerramento da investigação epidemiológica dos casos, o Ministério da Saúde incluiu uma categoria a mais, denominada *Dengue com Complicações*, a fim de contemplar os casos graves que não se enquadram na definição de FHD (Quadro 2) (Ministério da Saúde (Brasil), 2007).



Fonte: Adaptado de OMS (2009) por Bressan (2010).

Figura 4. Classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde para os casos de dengue e níveis de gravidade (OMS, 2009).

Quadro 2. Critérios definidores do diagnóstico de Dengue com Complicações (DCC), segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2007).

Forma grave que NÃO possui TODOS os critérios para ser encerrada como FHD

UMA das alterações clínicas e/ou laboratoriais abaixo é suficiente para encerrar o caso como Dengue com Complicações (DCC)

- alterações neurológicas
- insuficiência hepática
- disfunção cardiorrespiratória
- derrame pleural, pericárdico ou ascite
- hemorragia digestiva de grande volume
- plaquetopenia < inferior a 20.000/mm³
- caso suspeito de dengue que evolui para óbito, mas NÃO possui TODOS os critérios para ser encerrado como FHD

1.1.5. Diagnóstico laboratorial

Os métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção pelos DENV podem envolver a detecção do vírus, do RNA viral, de antígenos ou anticorpos. Após o início da doença, o vírus pode ser detectado no soro, plasma, leucócitos e outros tecidos por quatro a cinco dias. Durante os estágios iniciais da doença, o isolamento viral e a detecção de RNA ou antígenos podem ser utilizados para diagnosticar a infecção. Ao final da fase aguda da infecção, a sorologia é o método diagnóstico de escolha (Dutra et al., 2009).

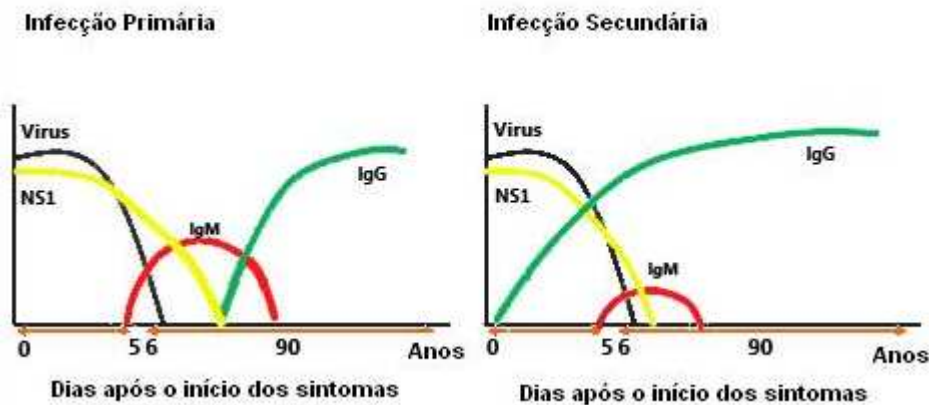
A viremia parece ser universal nos pacientes febris com dengue; ela se inicia antes do início da febre e atinge seu de pico de dois a três dias após o início da doença. O padrão da viremia segue a curva da febre, sendo raro detectar-se o vírus no sangue após o término da fase febril (Vaughn, 2005).

A resposta imunológica humoral à infecção varia de acordo com o status imunológico do hospedeiro, o qual depende de contatos prévios com o vírus. Denomina-se infecção primária a primeira infecção do indivíduo por qualquer sorotipo do vírus do dengue. As infecções subsequentes por outros sorotipos são denominadas infecções secundárias. Em uma infecção primária pelo DENV, os pacientes geralmente apresentam níveis detectáveis de anticorpos da classe IgM a partir do terceiro dia sem febre, os quais persistem por um a dois meses após a infecção (Vaughn, 2005). Ao final da primeira semana de febre, anticorpos da classe IgG são geralmente detectáveis em baixos títulos, aumentando lentamente e mantendo-se detectáveis no soro por muitos meses e provavelmente por toda a vida (OMS, 2009) (Figura 5).

Na infecção secundária pelo vírus do dengue, a resposta humoral é caracterizada por um aumento rápido dos níveis de IgG, com aumento menos expressivo dos níveis de IgM. Os níveis de IgM no início da fase convalescente são significativamente menores nas infecções secundárias do que nas primárias (Chanama et al., 2004). Devido ao aumento relativamente tardio dos níveis de IgM, os espécimes devem ser coletados pelo menos sete dias após o início dos sintomas para descartar o diagnóstico de infecção aguda pelo vírus (Vaughn, 2005).

O isolamento viral é considerado o padrão de referência para o diagnóstico, porém exige domínio de técnica altamente especializada, é demorado e

relativamente caro (OMS, 2005). O sistema mais utilizado consiste na inoculação de espécimes em culturas de células de mosquitos *A. albopictus* (Igarashi, 1978) seguida pela detecção de antígenos específicos utilizando imunofluorescência indireta. A tipagem é realizada utilizando anticorpos monoclonais (Gubler et al., 1984).



Fonte: Adaptado de Centers of Disease Control (CDC, 2010).
Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>

Figura 5. Viremia e resposta imune humoral em infecções primárias e secundárias pelo vírus do dengue.

A detecção do RNA viral por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) tem sido cada vez mais utilizada para identificação da infecção na fase aguda porque permite a identificação do sorotipo do vírus e é mais rápida e simples que o isolamento viral. O protocolo descrito por Lanciotti et al. (1992) permite a detecção dos quatro sorotipos. As técnicas de RT-PCR em tempo real utilizam sistemas automatizados que permitem detectar e quantificar o RNA viral simultaneamente em várias amostras de forma sensível e específica (Laue et al., 1999). No entanto, o RT-PCR não pode ser considerado um teste rápido e o alto grau de variabilidade entre laboratórios sugere a necessidade de maior padronização (OMS, 2005).

Os métodos sorológicos são os mais amplamente utilizados na rotina diagnóstica. A reação de inibição da hemaglutinação é um teste sensível e útil para detectar uma infecção passada pelo vírus do dengue, tendo sido muito utilizada em inquéritos soroepidemiológicos. O diagnóstico de uma infecção aguda por este teste

depende da coleta de amostras pareadas. Uma infecção recente por um flavivírus é diagnosticada na presença de um aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de anticorpos, porém não é possível distinguir entre diferentes flavivírus. Os títulos de anticorpos em amostras pareadas permitem diferenciar infecções primárias de secundárias (Guzmán; Kouri, 2004).

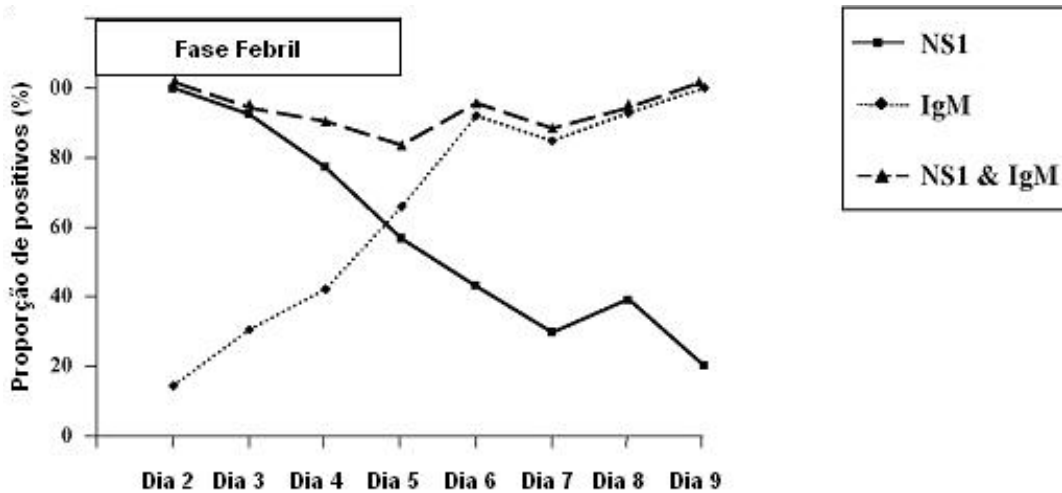
A técnica de ensaio imunoenzimático pode ser utilizada para detecção de anticorpos IgM, IgG e de antígenos virais. O ensaio imunoenzimático para detecção de IgG substituiu a inibição da hemaglutinação pelo seu potencial de automatização, que permite a análise simultânea de muitas amostras. A quantificação da IgG pode determinar se os anticorpos são relativos a uma infecção antiga ou a uma infecção atual. Em uma infecção aguda, a diferenciação entre infecção primária e secundária pode ser realizada pela avaliação da relação entre os níveis de IgM e IgG (de Souza et al., 2007; Dutra et al., 2009) ou também relacionando os níveis de IgG e o tempo de doença (Cordeiro et al., 2009).

O ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos IgM (MAC-ELISA - *IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay*) tem sido um método muito utilizado por permitir o diagnóstico do dengue já ao final da fase aguda (Dutra et al., 2009). Após o 6º dia de doença, 93% (Gubler, 1998) a 100% (Sa-Ngasang et al., 2006) dos pacientes com uma infecção primária apresentam níveis detectáveis de IgM. Nas infecções secundárias, os níveis de anticorpos IgM tendem a ser mais baixos, podendo ser indetectáveis em até 28% das amostras coletadas após o 6º dia, dependendo da técnica utilizada (Sa-Ngasang et al., 2006). O tempo de doença no momento da coleta tem grande impacto na sensibilidade do teste. Em uma revisão sobre métodos imunocromatográficos rápidos para a detecção de IgM na fase aguda, foi demonstrada melhora significativa da sensibilidade diagnóstica em amostras coletadas entre sete e 10 dias após o início dos sintomas (96%) quando comparadas às amostras precoces coletadas na admissão hospitalar (69%) (Blacksell et al., 2006).

Nos últimos anos, o ensaio imunoenzimático em microplaquetas para detecção da proteína não-estrutural 1 (NS1) vem sendo apontado como um método laboratorial simples e útil na identificação da infecção pelo dengue em sua fase precoce. Avaliações do *kit* Platelia dengue NS1 Ag (Bio-Rad Laboratories) reportaram sensibilidades de 37,0% (Phuong HL et al., 2009), 63,2% (Lapphra et al., 2008), 71,3% (Ramirez et al., 2009), 88,5% (McBride, 2009), 88,7% (Dussart et al.,

2006) e 93,4% (Kumarasamy et al., 2007). Analisando com maior detalhe as populações dos estudos, é possível afirmar que os principais motivos para a heterogeneidade nos resultados estão relacionados a variações no tempo de febre no momento da coleta nas proporções de infecções primárias e secundárias. Em todos os estudos que realizaram estas comparações, a sensibilidade foi maior nos primeiros três dias de febre e nas infecções primárias do que nas secundárias. No estudo de Dussart et al. (2006), o teste teve sensibilidade de 100% no primeiro dia de doença, declinando para 45% a partir do sétimo dia. Kumarasamy et al. (2007), por exemplo, relataram sensibilidade de 97,3% nas infecções primárias e de apenas 70,0% nas secundárias. Phuong et al. (2009) incluíram pacientes com até nove dias de febre, dos quais 72% apresentavam infecções secundárias, o que pode justificar a baixa sensibilidade (37,0%) encontrada em seu estudo. Chuansumrit et al. (2008) denominaram de dia um o primeiro dia de febre e reportaram os resultados de sensibilidade em diferentes dias, sendo de 100%, 92,3% e 76,9%, respectivamente nos dias dois, três e quatro; com declínio progressivo até 29,8% no dia sete. Os mesmos pesquisadores avaliaram a contribuição da pesquisa simultânea de IgM, a qual aumentou as sensibilidades globais para 90,4%, 83,3%, 95,6% e 88,1% nos dias quatro a sete, respectivamente, sugerindo que a combinação destes testes pode ser uma alternativa para aumentar a sensibilidade em amostras únicas de fase aguda (Figura 6).

Métodos rápidos para a detecção de NS1 baseados em ensaio imunocromatográfico representam um avanço potencial para a confirmação laboratorial dos casos em estágio inicial em locais sem infra-estrutura de laboratório (Shu et al., 2009). Métodos análogos para detecção simultânea de IgM e IgG elaborados para o diagnóstico rápido de dengue primária e secundária (p.ex., PanBio Dengue Duo Cassette) também são promissores para o diagnóstico laboratorial em áreas endêmicas, porém ainda precisam ser aperfeiçoados para melhorar sua sensibilidade (Nga et al., 2007).



Fonte: Adaptado de Chuansumrit et al. (2008).

Figura 6. Comparação da sensibilidade do antígeno NS1, anticorpos IgM e combinação de IgM e NS1 entre 165 pacientes com infecção pelo vírus do dengue, de acordo com o dia de doença após o início da febre (Chuansumrit *et al.*, 2008).

1.2. VIGILÂNCIA DE DOENÇAS FEBRIS AGUDAS

Diversas infecções virais e bacterianas podem manifestar-se como uma doença febril aguda sem foco infeccioso evidente. A maior parte das doenças febris agudas é causada por agentes virais, tem um curso autolimitado e não possui tratamento específico. Entretanto, doenças de elevada morbi-mortalidade ou potencial epidêmico como febre maculosa, leptospirose, febre amarela, malária, sarampo e dengue podem manifestar-se como uma síndrome febril indiferenciada (Ryan et al., 2002). Nestes casos, a identificação específica e a notificação ao sistema de vigilância epidemiológica são medidas essenciais para a adoção de medidas terapêuticas e profiláticas nos âmbitos individual e coletivo.

Nos países em desenvolvimento, o alto custo da investigação laboratorial das doenças febris impossibilita a sua ampla implementação nos serviços de saúde. Nesse contexto, uma estratégia para melhorar o conhecimento sobre os padrões locais de doenças infecciosas é a criação de unidades-sentinela capacitadas para a identificação dos agentes infecciosos de maior relevância clínico-epidemiológica (Crump et al., 2003). Informações obtidas nestas unidades permitiriam conhecer a frequência relativa das doenças e identificar características clínicas úteis ao seu diagnóstico diferencial, subsidiando a criação de protocolos clínicos localmente

adequados (Archibald; Reller, 2001). Particularmente em regiões onde o dengue é endêmico, a intensificação da vigilância clínica e virológica através de unidades-sentinela tem sido preconizada como forma de detectar precocemente mudanças na frequência da doença e nos sorotipos circulantes (Gubler, 1989; Marzochi, 2004).

O ambulatório-sentinela de Doenças Febris Agudas (DFA) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC-FIOCRUZ) foi criado no ano de 2004 com a finalidade de monitorar a ocorrência das doenças febris, com ênfase no atendimento a viajantes e na vigilância clínica e virológica do dengue. É um pólo de referência para viajantes com febre e para diagnóstico e tratamento da malária na região extra-amazônica. Está localizado no município do Rio de Janeiro, a segunda maior metrópole do país, movimentado pólo de turismo internacional e sede das maiores epidemias de dengue ocorridas no país.

A equipe do ambulatório atende a pacientes febris com os mais diversos quadros que procuram a unidade espontaneamente ou são encaminhados por unidades básicas de saúde, hospitais, secretarias de vigilância epidemiológica de municípios vizinhos, embaixadas e consulados. O atendimento é oferecido de segunda a sexta-feira, com uma média de 25 a 40 consultas por semana. Em períodos de epidemia de dengue o número de atendimentos semanal sobe para 50 a 100. A unidade não dispõe de serviço de emergência, embora casos agudos de DFA sejam atendidos prontamente.

O perfil nosológico dos atendimentos do ambulatório foi avaliado por Bressan (2010) em uma amostra de 550 pacientes com mais de 12 anos e até 10 dias de febre sem foco infeccioso evidente. Nos anos de 2004 a 2008, o dengue foi a principal doença febril diagnosticada (211 pacientes, 38%). Foram confirmados laboratorialmente também os seguintes diagnósticos: malária (31), rubéola (11), hepatite viral aguda (7), leptospirose (7), rickettsiose (5) parvovirose aguda (4), infecção aguda por citomegalovírus (3), infecção pelo vírus Epstein-Barr (2), soroconversão pelo HIV (1), varicela (1) e meningite viral (1). Quarenta e dois pacientes foram diagnosticados com outras etiologias (doenças bacterianas, por protozoários, doenças auto-imunes e doenças hematológicas). Uma parcela significativa dos pacientes atendidos não teve diagnóstico concluído laboratorialmente (224 pacientes, 41%), tendo a maioria recebido o diagnóstico presuntivo de dengue pelo médico assistente (Bressan, 2010).

Além da finalidade de vigilância, o ambulatório tem um perfil de pesquisa acadêmica e tem entre seus principais temas de investigação o diagnóstico diferencial das doenças febris. Um dos objetivos do laboratório é contribuir para a criação e validação de protocolos clínicos diagnósticos e terapêuticos que possam ser disponibilizados para outras unidades da rede assistencial. Com a finalidade de produzir dados padronizados e reprodutíveis acerca das manifestações clínicas dos pacientes atendidos na unidade, um formulário padronizado para coleta de dados clínicos foi elaborado e vem sendo utilizado rotineiramente no serviço desde 2005. A coleta sistemática desses dados tem permitido investigar sua validade para o diagnóstico diferencial das doenças febris mais frequentes em nosso meio.

No período de realização deste estudo, de janeiro de 2005 a julho de 2008, 305 pacientes incluídos nesta pesquisa tiveram diagnóstico laboratorial confirmado como dengue ou não-dengue. A distribuição destes pacientes ao longo desses meses é apresentada na Figura 7.

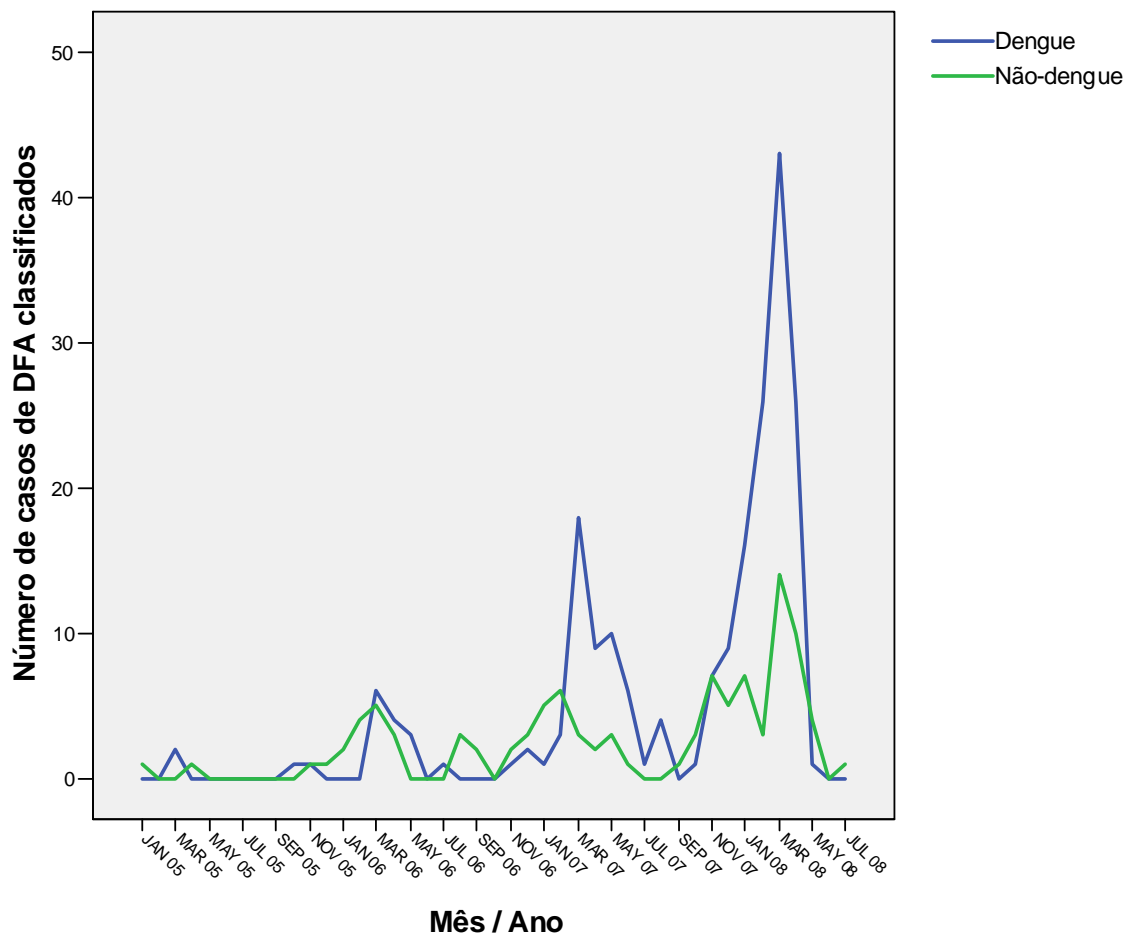


Figura 7. Distribuição dos casos de dengue e não-dengue incluídos no presente estudo, segundo o mês e ano em que foram avaliados.

1.3. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE TESTES DIAGNÓSTICOS

A realização de um diagnóstico clínico — de uma doença ou qualquer agravo à saúde — envolve geralmente a avaliação de informações sobre características pessoais, história clínica, exame físico, exames laboratoriais e eventualmente ainda outros recursos diagnósticos. Cada uma dessas informações pode ser considerada como um teste diagnóstico em si e ter sua utilidade avaliada pela comparação de seus resultados com um padrão de referência que classifica os indivíduos quanto à presença ou ausência da doença.

O delineamento de um estudo para avaliar a acurácia de um teste diagnóstico depende de seu objetivo. Sackett e Haynes (2002) consideram quatro tipos de questões de pesquisa que devem ser respondidas consecutivamente, caracterizando fases da pesquisa diagnóstica: fase I (Pacientes portadores da doença tem resultados de teste diferentes dos indivíduos normais?); fase II (Pacientes com certos resultados nos testes tem maior probabilidade de ter a doença do que pacientes com outros resultados?); fase III (Entre pacientes nos quais é clinicamente razoável suspeitar da doença, os resultados do teste distinguem aqueles com e sem a doença); e fase IV (Pacientes que realizam o teste tem melhores resultados - quanto a desfechos de saúde - do que pacientes semelhantes que não fizeram o teste?).

A amostragem tipo caso-controle, em que se comparam os resultados dos testes em amostras de portadores da doença (casos) e indivíduos sadios (controles), é uma estratégia eficiente para um estudo de fase I. Porém, um bom resultado neste tipo de avaliação não garante um bom desempenho do teste em sua aplicação clínica final, uma vez que esta forma de seleção da amostra produz artificialmente um grande contraste entre casos e controles, geralmente nos extremos do espectro clínico (Knottnerus; Muris, 2003). Na prática, um teste diagnóstico geralmente é utilizado para confirmar ou descartar a suspeita clínica de uma doença em um determinado paciente. A utilidade do teste neste contexto depende da resposta à pergunta da fase III. Para responder a esta pergunta, o estudo deve ser realizado com uma população clinicamente representativa dos sujeitos que serão testados na prática clínica. O delineamento ideal é prospectivo, com inclusão consecutiva de suspeitos, cujo diagnóstico é desconhecido. O teste e o padrão de referência são

aplicados simultaneamente a todos os pacientes e seus resultados comparados. Como o contraste entre doentes e não-doentes é menos pronunciado e a prevalência de indivíduos doentes tende a ser muito abaixo de 50%, estes estudos geralmente necessitam de amostras substancialmente maiores do que aqueles de fase I (Knottnerus; Muris, 2003).

Quando o objetivo do estudo é avaliar o impacto de um teste diagnóstico no processo de decisão clínica e no prognóstico, ou seja, responder à pergunta da fase IV, o ensaio clínico randomizado é o método padrão. O grupo experimental é submetido ao teste em avaliação (teste-índice) e o grupo controle ao teste usual ou a nenhum teste. O valor do teste-índice pode ser avaliado como um possível ganho em diagnósticos corretos, manejo e prognóstico (Miller et al., 2002; Moss et al., 2005).

A descrição do local e dos critérios utilizados para captação da população de estudo é importante para avaliar a possibilidade de generalização dos resultados para outras situações. A acurácia do teste pode variar com o espectro de gravidade da doença nos pacientes incluídos e com critérios de seleção que consideram resultados de testes prévios. Por exemplo, pode ser diferente quando o teste é aplicado a pacientes atendidos na atenção primária ou em um hospital de nível terciário (Irwig et al., 2002; Leeflang et al., 2008, 2009). A sensibilidade dos testes tende a aumentar em populações com maior prevalência da doença e com doentes mais graves (Whiting et al., 2004), podendo variar também entre diferentes grupos etários. Quando a amostra do estudo é suficientemente grande, é possível planejar análises para avaliar a acurácia em subgrupos nos quais se suspeita que o teste possa ter performances substancialmente diferentes (Mulherin; Miller, 2002).

A escolha do padrão de referência é outra questão crucial na avaliação de testes diagnósticos. Idealmente, todos os sujeitos da pesquisa deveriam ser avaliados com um teste *padrão-ouro*, aquele capaz de conferir o diagnóstico ou excluí-lo com absoluta certeza. Contudo, como um teste perfeito não existe, deve-se adotar um padrão de referência que seja o mais próximo possível do *padrão-ouro* teórico. A utilização de um padrão de referência imperfeito pode tanto aumentar quanto reduzir a estimativa de acurácia do teste: se os erros do teste-índice e do padrão de referência forem estatisticamente dependentes, a acurácia do teste-índice tende a ser superestimada, ocorrendo o oposto quando eles são independentes. Em

geral, padrões muito específicos tendem a aumentar a sensibilidade do teste (Whiting et al., 2004).

É importante que o padrão de referência seja aquele com maior validade no contexto clínico específico, ainda que sua determinação envolva a combinação de múltiplos critérios. Há situações nas quais nenhum teste é muito acurado para descartar o diagnóstico na apresentação clínica inicial e uma regra de decisão que combina resultados de múltiplos testes em diferentes momentos pode constituir o padrão de referência. Por exemplo, em recente estudo sobre acurácia de critérios clínicos para o diagnóstico de infecções bacterianas graves em crianças, a avaliação do desfecho clínico por um grupo independente de especialistas, após um período de seguimento, foi um dos critérios do padrão de referência. A melhora clínica em crianças que não receberam antibióticos foi considerada evidência de ausência daquela condição (Craig et al.).

Idealmente, a aplicação do padrão de referência deve ser feita de forma consistente a todos os sujeitos incluídos. Aplicar procedimentos diferentes a diferentes pacientes pode gerar uma referência inconsistente para o teste avaliado, uma vez que cada teste utilizado como padrão tem sua própria taxa de erro (viés de verificação). Porém, alguns testes diagnósticos utilizados como padrão de referência, além de caros, são invasivos, tornando inviável e mesmo antiética sua aplicação a todos os sujeitos do estudo. Nestas situações, estabelecer um protocolo bem documentado e reproduzível da aplicação do padrão de referência é uma alternativa válida (Knottnerus; Muris, 2003). É importante também que os resultados do teste-índice sejam avaliados sem conhecimento dos resultados do padrão de referência e vice-versa. Quando isto não ocorre, existe o risco de viés no processo de leitura dos testes, geralmente superestimando a acurácia (Lijmer et al., 1999; Whiting et al., 2004).

A boa reprodutibilidade do teste, ou sua precisão, é um requisito para boa acurácia, pois afeta seu desempenho e interpretação (Knottnerus et al., 2002). A reprodutibilidade ou confiabilidade é definida pela extensão em que as medidas obtidas podem ser replicadas. Baixa confiabilidade pode ocorrer por variação no aferidor, no instrumento de aferição ou no atributo que se deseja aferir (Last, 1995). Medidas imprecisas comprometem a validade diagnóstica dos testes e refletem a qualidade dos processos de aferição. Neste sentido, é importante medir a

reprodutibilidade do teste e identificar as fontes de variabilidade, a fim de corrigir os processos envolvidos e melhorar sua precisão.

Em estudos sobre acurácia de dados clínicos, a precisão descreve o grau de concordância entre diferentes observadores (inter) ou do mesmo observador (intra) em diferentes momentos ao realizar e interpretar aspectos da história e do exame clínico. Quanto mais subjetivo o parâmetro em estudo, mais sensível será à variabilidade inter ou intraobservador, tornando importante medir, e se possível reduzir essa variabilidade. Entretanto, a precisão das aferições realizadas é frequentemente negligenciada em estudos clínicos. Analisando as publicações das principais revistas de cardiologia, Gow e colaboradores (2008) relataram que 65% dos artigos sobre investigações clínicas primárias não descreviam a variabilidade intra ou interobservador das medidas efetuadas. A variabilidade do observador/aferidor geralmente pode ser reduzida mediante treinamento (Knottnerus et al., 2002; Ataman et al., 1996).

Embora o exame clínico seja uma parte fundamental do processo diagnóstico, poucos são os estudos que avaliam sua acurácia e precisão com o devido rigor (McAlister et al., 1999). Sackett e Rennie (1992) apontaram algumas razões para que os estudos sobre o exame clínico não tenham experimentado desenvolvimento semelhante ao de seus equivalentes para testes laboratoriais. Entre elas, citam a dificuldade em delinear e operacionalizar este tipo de estudo; a pouca familiaridade dos pesquisadores da área clínica com as análises multivariadas geralmente necessárias; o desinteresse por parte dos pesquisadores acadêmicos na avaliação da anamnese e do exame físico, provavelmente relacionado ao pouco contato desses pesquisadores com a prática à beira do leito; a prática clínica moderna, em que os médicos são pressionados para ver muitos pacientes em pouco tempo e desmotivados para a realização de anamneses cuidadosas e exames físicos completos; e a sua baixa popularidade entre os médicos, pelo fato de desafiarem a autoridade médica e os paradigmas da “arte da medicina”.

1.3.1. Medidas de acurácia diagnóstica

Todas as medidas de associação diagnóstica podem ser derivadas de dados de pesquisa sobre a relação entre os resultados do teste e de um padrão de

referência. A coleta de dados válidos sobre essa relação é a etapa mais delicada deste processo, enquanto as várias medidas podem ser calculadas com a aplicação de métodos analíticos diretos (Sackett et al., 1991). Medidas de acurácia (discriminação) de testes dicotômicos são geralmente derivadas de uma tabela 2x2 relacionando o resultado do teste com o padrão de referência (Quadros 3 e 4).

A *odds ratio* (OR) ou razão de chances é uma estatística muito utilizada em epidemiologia para expressar a força da associação entre uma exposição e uma doença. O uso de OR para avaliação da performance de testes diagnósticos, também referido neste contexto como DOR (*diagnostic odds ratio*), é menos popular embora apresente muitas propriedades interessantes. Em primeiro lugar, ela resume em um indicador único a performance diagnóstica do teste, facilitando a comparação entre testes diferentes. Ela é diretamente calculável a partir dos outros indicadores, facilita a realização de meta-análises de testes diagnósticos e pode ser derivada de modelos logísticos, os quais permitem a inclusão de variáveis de controle, como idade e sexo, e a avaliação de testes combinados (Glas et al., 2003).

Quadro 3. Classificação dos indivíduos segundo um teste diagnóstico e um padrão de referência.

		Padrão referência (D)	
		Doente	Não-doente
Teste (T)	Positivo	VP	FP
	Negativo	FN	VN

Onde VP, FP, FN e VN denotam, respectivamente, os números de verdadeiros positivos, falsos positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos. As mesmas definições são usadas no Quadro 4.

Quadro 4. Indicadores de acurácia mais utilizados na avaliação de testes diagnósticos.

Indicador	Fórmula	Definição
Sensibilidade	$VP/(VP + FN)$	Proporção de testes positivos entre doentes
Especificidade	$VN/(VN + FP)$	Proporção de testes negativos entre não-doentes
Valor preditivo positivo	$VP/(VP + FP)$	Proporção de doentes entre indivíduos com teste positivo
Valor preditivo negativo	$VN/(VN + FN)$	Proporção de não-doentes entre indivíduos com teste negativo
Razão de verossimilhança positiva (RV_+)	$\frac{\text{sensibilidade}}{1 - \text{especificidade}}$	Razão de resultados positivos entre doentes e resultados positivos entre não-doentes
Razão de verossimilhança negativa (RV_-)	$\frac{1 - \text{sensibilidade}}{\text{especificidade}}$	Razão de resultados negativos entre doentes e resultados negativos entre não-doentes
Razão de chances (Odds ratio -OR)	$\frac{RV_+}{RV_-}$	Razão entre as chances de: ser doente se o teste é positivo e ser doente se o teste é negativo
Acurácia	$\frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$	Proporção de indivíduos classificados corretamente
Índice de Youden	$\text{sensibilidade} + \text{especificidade} - 1$	

Adaptado de Glas et al. (2003).

A OR diagnóstica combina sensibilidade e especificidade, como indicadores independentes de prevalência, em um indicador único. Entretanto, dois testes com a mesma OR podem ter valores de sensibilidade e especificidade muito diferentes, com conseqüências práticas distintas. Por esta razão, o uso da OR para comparar testes é particularmente útil em situações em que resultados falso-positivos e falso-negativos são considerados equivalentes. Na prática clínica, entretanto, frequentemente esses resultados assumem pesos diferentes e a decisão quanto ao melhor teste deve considerar também outras medidas de acurácia. Embora a OR seja uma medida-resumo da capacidade do teste em discriminar doentes de não-doentes, ela não tem uma tradução clínica direta. Uma questão fundamental para a prática clínica é definir em que medida o resultado de um teste pode aumentar a certeza sobre um diagnóstico, o que é indicado pela mudança na probabilidade da doença antes e depois do teste. Um teste útil geralmente produz uma mudança na probabilidade de doença pré-teste que modifica as decisões de tratamento. Essa mudança pode ser avaliada pela razão de verossimilhança (RV), que expressa a mudança na chance (*odds*) de doença pré e pós-teste (Jaeschke et al., 1994).

Pelo teorema de Bayes,

$$\text{odds pós-teste (+)} = RV+ \times \text{odds pré-teste}$$

$$\text{odds pós-teste (-)} = RV- \times \text{odds pré-teste}$$

Testes com potencial para alterar decisões clínicas geralmente tem RV+ maior que 10 ou RV- menor que 0,1. Valores de RV+ entre 5 e 10 ou RV- entre 0,1 e

A regressão logística pode ser utilizada para criar regras de decisão que reflitam o valor diagnóstico da combinação de um conjunto de testes diagnósticos. A tradução de ORs ajustadas obtidas a partir de modelos logísticos para indicadores com significado mais compreensível para o clínico tem sido abordada com propostas de soluções mais ou menos complexas (Chan et al., 2008). Janssens et al. (2005) apresentaram um método para estimar RVs condicionais ao perfil de risco dos pacientes a partir da regressão logística. O cálculo das RVs é feito a partir da comparação entre as *odds* de modelos de regressão pré e pós-teste. A RV é a magnitude da mudança nas *odds* de doença estimadas pelos dois modelos.

Quando se avaliam resultados de testes diagnósticos quantitativos que são expressos em uma escala contínua, como a concentração sérica de glicose ou os níveis de pressão arterial, é preciso definir um valor de corte (*cut-off value*) que vai

classificar os resultados em “normais” ou “anormais”. A sensibilidade e especificidade deste tipo de teste dependem do valor de corte escolhido. A curva *receiver-operating characteristic* (ROC) é o método mais utilizado para descrever e comparar a acurácia de testes diagnósticos. A curva é gerada plotando todos os possíveis valores de corte do teste em um plano cartesiano cujas ordenadas (eixo y) correspondem à sensibilidade e as abscissas (eixo x) ao complemento da especificidade para cada valor de corte (Figura 8). Todas as possíveis combinações de sensibilidade e especificidade que podem ser alcançadas por mudanças no valor de corte do teste podem ser sumarizadas em um único parâmetro: a área sob a curva ROC (Greiner et al., 2000). Este parâmetro é útil também para a comparação de dois ou mais testes.

As curvas ROC permitem uma análise visual das compensações recíprocas entre sensibilidade e especificidade de um teste quando se varia o valor de corte. A linha diagonal do gráfico serve como referência e representa as características de um teste completamente inútil em diferenciar casos de não-casos. Pontos sobre essa linha indicam que o teste detecta o mesmo número de verdadeiros e falso-positivos (Altman; Bland, 1994). Por outro lado, quanto mais a curva ROC se aproxima do ponto (0,1) e quanto maior a área sob a curva ROC, melhor é o teste em discriminar casos de não-casos.

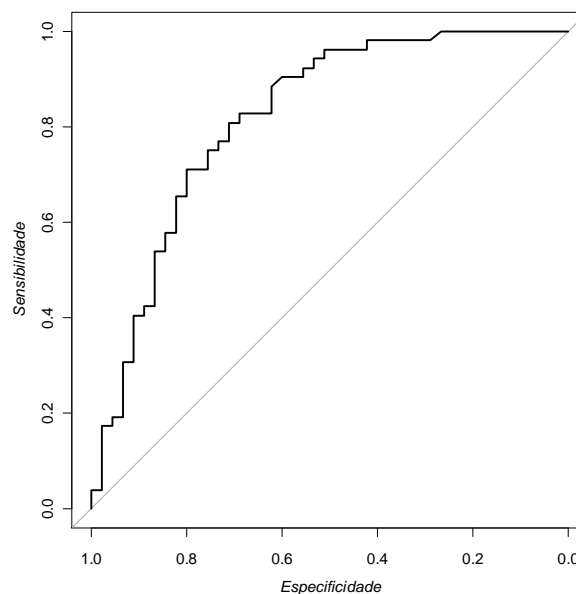


Figura 8. Curva *receiver-operating characteristic* (ROC).

Dois métodos são os mais utilizados na determinação do valor de corte ótimo. O primeiro assume que o melhor valor é aquele mais próximo do ponto (0,1). O valor ótimo é definido então como aquele que produz o valor mínimo de $(1 - \text{sensibilidade})^2 + (1 - \text{especificidade})^2$. Esse valor de corte é considerado como aquele que melhor discrimina doentes de não-doentes (Akobeng, 2007). O segundo método é o índice de Youden (J). J é definido como a máxima distância vertical entre a curva ROC e a linha diagonal e é calculado como $J = \text{máximo} (\text{sensibilidade} + \text{especificidade} - 1)$. Uma interpretação intuitiva de J é que ele é o ponto da curva mais distante do “acaso” (Akobeng, 2007).

Na prática, a escolha do melhor valor de corte leva em consideração outras questões como pesos diferentes para falso-positivos e falso-negativos dependendo da situação clínica e do objetivo: confirmar ou afastar a possibilidade do diagnóstico. Assim, pode-se adotar um valor de corte com maior sensibilidade, ainda que às custas de perda de especificidade, quando se trata de um teste para rastreamento de uma determinada doença (por exemplo, de fenilcetonúria em neonatos). Quando apenas valores acima de um determinado nível de sensibilidade (ou especificidade) são clinicamente relevantes, pode-se optar pelo cálculo de áreas sob a curva ROC parciais, o que permite levar em conta esta restrição na comparação de dois ou mais testes diagnósticos (Greiner et al., 2000).

A análise da curva ROC pode ser utilizada também para avaliar a acurácia diagnóstica de modelos logísticos preditivos com múltiplas covariáveis. Como esses modelos em geral produzem valores preditos em uma escala contínua entre zero e um, a análise da curva ROC permite escolher valores de corte diferentes de 0,5, de acordo com a sensibilidade e especificidade desejadas, além de ser útil para comparar a acurácia de dois ou mais modelos logísticos (Ruttimann, 1994; Zweig; Campbell, 1993).

O ajuste de modelos de regressão logística para testes diagnósticos pode ser afetado pelo fenômeno de *separação* com maior frequência do que ocorre com os modelos causais, visto que a magnitude das associações entre preditores e desfecho é geralmente maior nos primeiros. Diz-se que ocorre *separação* quando casos e não-casos podem ser perfeitamente separados por uma única covariável ou por uma combinação linear de covariáveis. Nessas situações, mais comuns com amostras pequenas e variáveis altamente preditivas, a estimativa de máxima verossimilhança de um ou mais parâmetros tende ao infinito, o que resulta também

em intervalos de confiança infinitos para a estatística de Wald. Um procedimento desenvolvido originalmente por Firth para reduzir o viés nas estimativas de máxima verossimilhança constitui uma solução para o problema da *separação*. Ele produz estimativas finitas dos parâmetros de regressão e de seus intervalos de confiança utilizando a função de verossimilhança penalizada (Heinze; Schemper, 2002).

1.3.2. Medidas de reprodutibilidade

Alguns índices de concordância são propostos para avaliar a confiabilidade de variáveis dicotômicas. O mais aceito e amplamente utilizado é o proposto por Cohen (1960), denominado índice *kappa* (κ) que se define como:

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

sendo p_o a proporção de acordos observados e p_e a proporção de acordos esperados na hipótese de independência entre os observadores, ou seja, os acordos por acaso. Desta forma, quando a concordância é completa, o índice *kappa* é igual a 1 e se ela é igual à esperada ao acaso, o índice é igual a zero.

Para avaliação de confiabilidade de medidas de variáveis ordinais, foi proposto, também por Cohen (1968) o índice *kappa* ponderado, no qual se designam pesos para quantificar a importância relativa das discordâncias. Por exemplo, supondo uma variável ordinal com três níveis, uma discordância entre as categorias leve e moderada não teria a mesma importância que uma discordância entre leve e grave, esta última representando uma discordância maior.

A utilização do índice *kappa* para avaliar a concordância entre testes tem motivado um intenso debate na área de epidemiologia clínica. As principais críticas ao indicador se referem ao fato de que, para uma mesma proporção de concordância observada, os valores de *kappa* apresentam uma dependência da prevalência do evento aferido e também dos totais marginais da tabela 2X2. Assim, totais marginais desbalanceados produzem valores de *kappa* maiores do que totais mais balanceados. Esses são os dois “paradoxos” do *kappa* descritos por Feinstein e Cicchetti (1990). Byrt et al. (1993) propuseram um indicador ajustado para prevalência e viés, denominado PABAK. Porém, este indicador foi também criticado

por ser uma função linear da proporção de concordância observada, assim como todas as outras formas de “ajustes” para o kappa (Hoehler, 2000).

Cicchetti e Feinstein (1990), analisando as propriedades do kappa e de outros indicadores de concordância, concluíram que nenhum índice isolado é satisfatório quando se deseja compreender o processo de aferição ou melhorar a concordância entre observadores. Afirmaram ainda que os paradoxos do kappa são resultantes de um ajuste desejável e ajudam a padronizar a medida e torná-la mais comparável. Contudo, para uma melhor compreensão dos resultados individuais, o valor de kappa deve sempre estar acompanhado de valores individuais de concordância positiva e negativa médias (P_{pos} e P_{neg}) (Quadro 5).

Quadro 5. Fórmulas utilizadas para o cálculo dos índices de concordância apresentados para as variáveis dicotômicas, de acordo com a classificação dos pacientes por dois observadores (Adaptado de Cicchetti e Feinstein (1990)).

		Observador 1		<i>Total</i>
		Sim	Não	
Observador 2	Sim	a	b	<i>g1</i>
	Não	c	d	<i>g2</i>
	<i>Total</i>	<i>f1</i>	<i>f2</i>	<i>N</i>

$$P_o (\text{concordância observada}) = \frac{a + d}{N}$$

$$P_e (\text{concordância esperada ao acaso}) = \frac{f1 \times g1 + f2 \times g2}{N}$$

$$kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

$$P_{pos} = \frac{2a}{f1 + g1} \quad ; \quad P_{neg} = \frac{2d}{f2 + g2}$$

Na mesma direção, Brennan e Silman (1992) ponderam que a variação dos valores de kappa em função da prevalência não deve ser considerada como uma limitação à sua utilidade. Com efeito, é uma penalização aplicada em populações nas quais há pouca variabilidade e seria mais fácil concordar. Ao avaliar a adequação do kappa a uma determinada situação, deve-se verificar a pertinência de se ajustar pelo acaso e se é razoável supor que as classificações de casos duvidosos são influenciadas pela prevalência (Guggenmoos-Holzmann, 1996). Embora esta suposição geralmente não seja aplicável para testes laboratoriais e outros exames mais objetivos, ela é plausível em avaliações clínicas. Nestes casos, em situações de dúvida, a decisão do médico seria influenciada pela prevalência do atributo em questão na população avaliada. A fim de testar essa hipótese, Gorelick e Yen (2006) realizaram um estudo empírico com o objetivo de comparar o grau de concordância ao acaso calculado pelo kappa (P_e) com a concordância ao acaso que ocorre entre dois observadores independentes que atribuem resultados para o exame físico sem realmente examinarem os pacientes. Nesse estudo, após realizar a anamnese, os observadores eram solicitados a dar um “palpite” sobre a presença de alterações no exame do abdome antes de examinar os pacientes. Os resultados do estudo mostraram que a concordância real entre os observadores foi mais próxima de P_e do que de 50%, mostrando que os “palpites” dos observadores não são aleatórios, mas baseiam-se no conhecimento da prevalência de cada sinal clínico na população em questão. Assim, os autores concluíram que a concordância esperada ao acaso, da forma como é calculada pelo *kappa*, é uma boa estimativa da concordância ao acaso entre médicos que fazem uma avaliação clínica de pacientes.

1.3.3. Diagnóstico clínico do dengue

As manifestações clínicas do dengue são variáveis e inespecíficas, de modo que seu diagnóstico diferencial inclui um amplo conjunto de doenças, tais como: influenza, enterovirose, doenças exantemáticas (sarampo, rubéola, parvovirose, eritema infeccioso, mononucleose infecciosa, exantema súbito, citomegalovirose e outras), hepatites virais, abscesso hepático, abdome agudo, hantavirose, arboviroses (febre amarela, Mayaro, Oropouche e outras), escarlatina, pneumonia,

sepsis, infecção urinária, meningococemia, leptospirose, malária, salmonelose, riquetsioses, doença de *Henoch-Schonlein*, doença de *Kawasaki*, púrpura auto-imune, farmacodermias e alergias cutâneas. Outros agravos podem ainda ser considerados conforme a situação epidemiológica da região (Ministério da Saúde (Brasil), 2007).

Martinez-Vega et al. (2006), em estudo realizado na Colômbia, relataram baixa acurácia do diagnóstico clínico de dengue em consulta de emergência nas primeiras 72 horas de doença. Dietz et al. (1990) consideram inadequada a vigilância epidemiológica do dengue baseada na clínica porque as definições clínicas de caso são inespecíficas e a suspeita clínica é muito influenciada pelo conhecimento sobre a existência de epidemia já instalada, tornando o sistema pouco sensível para a detecção dos primeiros casos. Em inquérito realizado no Rio de Janeiro e Niterói, estes autores encontraram um valor preditivo positivo de apenas 43% para o critério de notificação de caso suspeito. Lima et al. (1999), a fim de avaliar a eficácia do sistema de vigilância epidemiológica do dengue, realizaram um inquérito soro-epidemiológico cinco meses após uma epidemia de dengue na zona urbana do município de Santa Bárbara do Oeste, São Paulo. A análise de 1113 soros amostrados aleatoriamente revelou uma prevalência de 630 por 10 mil habitantes, representando valor 15 vezes superior ao da incidência de casos confirmados laboratorialmente durante a epidemia. Através de comparação retrospectiva com dados de notificação compulsória observou-se que a vigilância epidemiológica não detectou a maioria dos casos sororreativos. Além disso, notificou-se grande quantidade de casos que não foram confirmados laboratorialmente, tendo-se observado um valor preditivo positivo muito baixo (15,6%) para a notificação de suspeitos.

O baixo valor preditivo positivo do diagnóstico clínico de dengue pode ser explicado por uma série de questões. A apresentação clínica é variável, é freqüente a co-existência de surtos de outras viroses e os sintomas mais específicos de dengue como exantema, prurido e gengivorragia geralmente não estão presentes na fase inicial da doença ou são pouco frequentes (Nunes-Araujo et al., 2003). Além disso, é elevada a probabilidade de casos de dengue não serem detectados pelo sistema de vigilância epidemiológica, uma vez que há uma proporção de casos assintomáticos e ainda uma parcela significativa de casos brandos, que muitas

vezes nem mesmo chegam ao sistema de saúde. Em Fortaleza, na epidemia de dengue de 1994, o número de casos estimados por inquérito (660.000) foi 21 vezes maior que o número de casos notificados (32.000) e a prevalência global de infecção assintomática foi estimada em 41% (Vasconcelos et al., 1998).

A necessidade de identificar critérios clínicos mais específicos para o diagnóstico de dengue do que os atuais critérios para notificação de suspeitos tem motivado a realização de estudos em países endêmicos. Uma revisão sistemática sobre aspectos clínicos e laboratoriais capazes de distinguir o dengue de outras doenças febris incluiu 15 estudos publicados entre 1990 e outubro de 2007 (Potts; Rothman, 2008). A maioria deles avaliou pacientes hospitalizados e foi realizada em países da Ásia. Os resultados dos estudos foram comparados quanto à significância e à consistência, considerando separadamente adultos e crianças. Dentre os adultos, exantema, petéquias e sinais de hemorragia foram consistentemente mais frequentes no dengue do que em outras doenças febris. Dois estudos incluindo apenas adultos apontaram também maior frequência de alterações de paladar e sensibilidade cutânea entre pacientes com dengue. Outros sintomas como cefaléia, dor retro-orbital, diarreia, vômitos, prurido, náuseas e dor abdominal não foram associados com o dengue ou foram inconsistentes entre os estudos, com associações ora positivas, ora negativas. Dos exames laboratoriais, os achados mais consistentes entre os pacientes com dengue foram contagens menores de leucócitos totais, linfócitos e neutrófilos e valores maiores de transaminases e hemoglobina (adultos). Dentre aqueles estudos que apresentaram modelos multivariados, a leucometria foi uma variável presente em todos os modelos finais (Potts; Rothman, 2008).

Alguns outros estudos com o mesmo objetivo foram publicados após esta revisão. Tanner et al. (2008) construíram um algoritmo de decisão diagnóstica a partir da análise de dados clínico-laboratoriais de 1200 casos de doença febril aguda avaliados nas primeiras 72 horas de febre. Os parâmetros preditivos de dengue incluídos na árvore de decisão diagnóstica foram: plaquetometria (abaixo de $193.000/\text{mm}^3$ e abaixo de $143.000/\text{mm}^3$); linfócitos (menos de $580/\text{mm}^3$), temperatura corporal maior que $37,4\text{ }^\circ\text{C}$; leucometria menor que $6.000/\text{mm}^3$; hematócrito menor que 41,2% e neutrófilos abaixo de $4.900/\text{mm}^3$.

Zaki e Shanbag (2010) avaliaram crianças admitidas em hospital até 21 dias após o início de uma doença febril aguda sem foco evidente, na cidade de Mumbai na Índia. Neste estudo, tonteira, dor abdominal, hepatosplenomegalia, exantema, manifestações hemorrágicas, choque, trombocitopenia, hemoconcentração, serosite e pseudoespessamento da vesícula biliar estiveram significativamente associados ao diagnóstico de dengue. Vômitos, leucocitose e anemia eram negativamente associados a este diagnóstico. A alta frequência de sinais relacionados ao extravasamento capilar de plasma neste estudo possivelmente reflete a inclusão de pacientes com quadros graves e em fases mais tardias da doença.

Um estudo realizado pelo nosso grupo avaliou a acurácia de diferentes sinais e sintomas em casos suspeitos de dengue atendidos no ambulatório de DFA do IPEC nos anos de 2001 e 2002, durante a epidemia de DENV-3 no Rio de Janeiro. Neste estudo, os dados clínicos das fichas de notificação compulsória de casos com diagnóstico de dengue confirmado ou descartado foram comparados. O diagnóstico laboratorial de dengue esteve significativamente associado com história de prurido, exantema, petéquias e ausência de dor abdominal ou vômitos. Dentre os exames laboratoriais, a plaquetometria e a leucometria foram também significativamente menores entre pacientes com confirmação laboratorial do diagnóstico de dengue quando comparados àqueles que tiveram este diagnóstico descartado (Passos et al., 2008).

2. JUSTIFICATIVA

O dengue constitui um grave problema de saúde pública no Brasil e em muitos países tropicais. A vigilância ativa dessa doença a partir de um sistema de informação de saúde bem estruturado é uma das estratégias prioritárias para o seu controle (OMS, 2000). Contudo, a identificação dos casos pelo sistema de vigilância epidemiológica tem sensibilidade e especificidade baixas (Dietz et al., 1990; Lima et al., 1999; Vasconcelos et al., 1998). Apesar do desenvolvimento recente de métodos rápidos de diagnóstico laboratorial (Nga et al., 2007; Shu et al., 2009; Zainah et al., 2009), a sua disponibilidade ainda é restrita e a maioria dos diagnósticos em áreas endêmicas é baseada em critérios clínico-epidemiológicos inespecíficos.

O ambulatório-sentinela de doenças febris agudas do IPEC realiza atividades de vigilância epidemiológica e de pesquisa no campo do diagnóstico diferencial das doenças febris, com ênfase especial no diagnóstico clínico do dengue. Neste contexto, a padronização da avaliação clínica é essencial para aperfeiçoar a qualidade dessas informações. A avaliação da concordância entre observadores quanto aos dados clínicos coletados nas consultas é importante para determinar a confiabilidade desses dados e qualificá-los para o uso em pesquisas.

A necessidade de discriminar o dengue de outras doenças febris tem motivado a realização de estudos em áreas endêmicas com o objetivo de identificar características clínicas que possam ser úteis para o seu diagnóstico. A maioria desses estudos foi realizada em países asiáticos, com pacientes hospitalizados, incluindo apenas crianças ou populações mistas de adultos e crianças. Dentre aqueles que utilizaram modelos de regressão múltipla, nenhum teve seu modelo validado em outra população, de modo que Potts et al. (2008) afirmam que a construção de um algoritmo válido e generalizável para o diagnóstico diferencial do dengue nos países endêmicos permanece como uma necessidade.

Não temos conhecimento de estudos nacionais que tenham utilizado métodos estatísticos para investigar a acurácia de combinações de dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico do dengue. A investigação da validade preditiva destes dados utilizando métodos de regressão logística múltipla deve permitir identificar preditores diagnósticos independentes e combinações ótimas dos

mesmos. Considerando a baixa especificidade dos atuais critérios de definição de caso de dengue, critérios diagnósticos baseados em dados clínicos e exames laboratoriais simples são potencialmente úteis para a vigilância do dengue e para o manejo clínico das síndromes febris.

Esta tese se insere na linha de pesquisa em Validação Diagnóstica do Laboratório de Epidemiologia Clínica, vinculada desde 2004 ao Programa de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do IPEC e dá prosseguimento às investigações anteriores (Passos et al., 2008) sobre acurácia diagnóstica de critérios clínicos e laboratoriais. Considerando as limitações dos estudos brasileiros anteriores, buscou aperfeiçoar a qualidade das informações disponíveis e as análises estatísticas empregadas.

3. OBJETIVOS

Geral: Identificar manifestações clínicas e laboratoriais válidas para discriminar o dengue de outras doenças febris agudas.

Específicos:

- 1) Determinar a concordância entre observadores quanto à intensidade dos sintomas relatados por pacientes que apresentam uma doença febril aguda.
- 2) Determinar a concordância entre observadores quanto à presença de alterações no exame físico de pacientes com uma doença febril aguda.
- 3) Identificar características clínicas e laboratoriais associadas ao dengue entre pacientes ambulatoriais com uma doença febril aguda.
- 4) Avaliar a acurácia de combinações de características clínicas e laboratoriais para o diagnóstico de dengue.

4. ARTIGO 1: Interobserver agreement on signs and symptoms of patients with acute febrile illness.

Autores: Regina Paiva Daumas; Patrícia Brasil; Clarisse da Silveira Bressan; Raquel de Vasconcellos Carvalhaes Oliveira; Bruno Bianco Gall Carvalho; Diego Vigna Carneiro; Sonia Regina Lambert Passos.

Esse artigo se relaciona com os objetivos específicos 1 e 2 desta tese.

Artigo submetido a avaliação para publicação na revista **Infection** e se encontra sob revisão.

Infection
para Regina 16 ago

Dear Dr. Daumas,

Your submission entitled "Interobserver agreement on signs and symptoms of patients with acute febrile illness." has been assigned the following manuscript number: INF-D-10-00342.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

The URL is <http://inf.edmgr.com/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Diane Christine Platter
Managing Editor (Editorial Office)
Infection

Título: Concordância interobservadores na avaliação de sinais e sintomas de pacientes com síndrome febril aguda

RESUMO

OBJETIVO: Determinar a concordância entre observadores quanto às informações da anamnese e exame físico de pacientes com uma doença febril aguda (DFA). **MÉTODOS:** Foi conduzido um estudo seccional com pacientes ambulatoriais com mais de 12 anos de idade que apresentavam uma DFA definida por história de febre por até sete dias, sem evidência de foco infeccioso. Dados clínicos foram coletados de forma independente por dois médicos, utilizando um questionário semi-estruturado. A concordância interobservadores foi estimada utilizando o índice *kappa*. **RESULTADOS:** Foram avaliados 140 pacientes com idades entre 13 e 73 anos, dos quais 56,4% eram do sexo feminino. Para todos os sintomas o índice *kappa* ponderado foi superior a 0,6, indicando concordância ao menos substancial. Em geral, as alterações ao exame físico foram raras ou de intensidade leve e foram reclassificadas em ausente/presente. Entre os sinais com prevalência $\geq 15\%$, exantema, palidez, linfonodomegalia e hiperemia conjuntival apresentaram concordâncias significativamente $> 0,6$, enquanto os limites de confiança de *kappa* para hiperemia de orofaringe e desidratação incluíram valores classificados como moderados. **CONCLUSÃO:** Concordâncias altas foram observadas para a maioria dos dados clínicos avaliados e a aferição da intensidade dos sintomas mostrou-se viável. Alguns sinais físicos foram raros e sua inclusão em um questionário estruturado pode não ser justificável neste contexto. A aplicação do questionário mostrou boa confiabilidade para os sinais e sintomas mais frequentes e pode ser útil para o registro de dados para vigilância e pesquisa em unidades-sentinela.

Palavras-chave: Reprodutibilidade dos testes; Exame físico; Anamnese/métodos; Febre; Doenças agudas.

Title: Interobserver agreement on signs and symptoms of patients with acute febrile illness.

ABSTRACT

PURPOSE: To assess the interobserver agreement on clinical history and physical signs of patients with an acute febrile illness (AFI). **METHODS:** A cross-sectional study was conducted with outpatients older than 12 years, presenting with an AFI defined by a history of fever for up to seven days with no evident focus of infection. Clinical data were collected in an independent way by two physicians using a semi-structured questionnaire. Interobserver agreement was estimated by kappa coefficient. **RESULTS:** A total of 140 patients (age range 13 to 73), 56.4% females, were enrolled. All symptoms showed weighted kappa values significantly > 0.6 , indicating an at least substantial agreement. Most physical signs were infrequent and of mild intensity and were recoded as absent/present. Among those signs with $\geq 15\%$ prevalence, exanthema, pallor, lymph node enlargement and eye congestion showed agreements significantly > 0.6 , while kappa confidence limits for pharyngeal erythema and dehydration included values classified as moderate. **CONCLUSIONS:** High agreement was observed for most clinical data assessed and the grading of symptoms was feasible. Some physical findings were rare and their inclusion in a structured form may not be justified in this setting. The questionnaire application showed good reliability for the most frequent signs and symptoms and may prove useful at gathering data for surveillance and research at sentinel sites.

Keywords: Reproducibility of Results; Physical Examination; Medical History Taking/methods; Fever; Acute Diseases.

INTRODUCTION

The etiological diagnosis of an acute febrile illness (AFI) depends on specific laboratory tests, because different diseases have similar clinical findings. Nevertheless, clinical data are essential for the identification of cases thought to have an infectious etiology, since some diseases require specific therapy to be initiated even before diagnostic confirmation by laboratory tests [1].

In developing countries, the high cost of AFI laboratory investigation hinders its wide implementation in health care services. Therefore, the creation of sentinel surveillance sites, capable of identifying infectious agents of high clinical-epidemiological relevance, has been recommended to maintain an active and cost-effective surveillance [2-4]. The analysis of data obtained in such sites could provide the relative frequency of diseases and identify clinical characteristics useful in their differential diagnosis, helping the creation of locally adequate clinical protocols [5].

Gathering clinical data in a standardized and systematic way enables statistical analyses and the identification of associations between clinical findings, etiology, and prognosis. Some clinical data collection tools have been developed and evaluated with the aim of assisting diagnosis of specific conditions based solely on clinical history and examination [6], [7], [8], [9]. However, the evaluation of signs and symptoms of acute febrile patients is not usually done in a standardized way and we could not find structured instruments designed for a comprehensive assessment of these patients.

The diagnostic validity of clinical data collected by use of a questionnaire can be tested in an analogous way to that recommended for diagnostic laboratory tests [10]. Assessing the reliability of the questionnaire, defined as its ability to measure something in a reproducible and consistent way, should be the first step of the validation process [11].

In order to standardize the assessment and registration of clinical history and physical examination at a sentinel unit for AFI, a semi-structured questionnaire and a guide for clinical data collection were elaborated and implemented. The aim of this study was to assess the interobserver agreement at identifying and quantifying clinical data when using that tool.

PATIENTS AND METHODS

Development of the questionnaire

A semi-structured questionnaire was elaborated with questions regarding the presence and intensity of 28 symptoms and 25 clinical signs potentially relevant for the differential diagnosis of AFI.

The definition of the clinical variables of the questionnaire and the classification of their intensity were based on the opinion of infectious disease specialists of a referral center for AFI and on the specialized medical literature [12-14]. For standardized application of the questionnaire, a manual of procedures was elaborated with precise instructions about the formulation of questions and the criteria to be used in encoding ordinal answers according to their intensity. The data collection tool underwent three pilot tests, followed by improvements in format and content, until its final definition. The clinical team was then trained in using it.

Out of the 28 symptoms assessed, six were collected as dichotomous (present/absent) and 22 as ordinal, the latter being categorized as grade 0, 1, 2, and 3 for absent, mild, moderate, and severe intensity, respectively. The history of fever was categorized according to the highest temperature measured during the disease period as follows: up to 37.5 °C; from 37.5 to 38.5 °C; and above 38.5 °C. The other symptoms, when present, were classified regarding their intensity according to the following criteria: the extent of physical activity limitation; the need for symptom-relief medications and responses to such medications; the number of episodes; and the extent of body involvement. As a whole, low intensity symptoms that did not affect physical activity and did not need symptom-relief medications were classified as mild; those moderately affecting physical activity and/or requiring the use of symptom-relief medications were classified as moderate; and those severely affecting physical activity or those that were not relieved with the use of medication were classified as severe. Out of the clinical signs, 11 were collected as dichotomous and 14 as ordinal, and classified according to the above-described symptom grading, based on their extension or intensity.

Place and time period of the study

To assess the interobserver agreement for the different items of the protocol, a cross-sectional study was conducted at the following two clinical health care sites in

the municipality of Rio de Janeiro, Brazil: the Sentinel Outpatient Clinic for Acute Febrile Illnesses of the Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) of the Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ); and the emergency unit of the Hospital Municipal Lourenço Jorge (HMLJ). The inclusion of patients in the study lasted from March 2006 to April 2008 at the Sentinel Outpatient Clinic for AFI of the IPEC-FIOCRUZ, and from October 2007 to January 2008 at the HMLJ.

Criteria of eligibility and selection of patients

Individuals of both genders, older than 12 years, presenting with an AFI, defined as history of fever for up to seven days with no evident focus of infection, were considered eligible for the study.

A total of 140 patients were selected by sequential inclusion of eligible patients during the shifts attended by two physicians of the research team.

The study was approved by the Committee on Ethics in Research of the IPEC-FIOCRUZ, and all participants and/or their guardians provided written informed consent.

Data collection, processing, and analysis

Clinical data were collected during the patient's first medical visit due to the disease, by use of the previously elaborated instrument. Each patient was assessed by two members of the clinical team, which comprised two medical students and two infectious disease specialists. During the medical visit, one of the observers asked the questions regarding the presence and intensity of symptoms and both independently recorded the patient's answers. After clinical history taking, the patient underwent complete physical examination by both observers independently, who recorded the findings in their respective research questionnaires.

Data were digitated in a data entry form created with EPIDATA 3.1 software [15]. Statistical analyses were performed with STATA 9.0 software [16].

Only 4 out of 14 clinical signs collected in ordinal format were at some point categorized as having maximum intensity: dehydration, exanthema, lymph node enlargement, and petechiae (data not shown). The scarcity of physical findings prevented statistical assessment of ordinal agreement. Therefore, mild, moderate, and severe grades were grouped together, and all clinical signs were assessed as dichotomous variables (absence/presence).

The interobserver agreement was estimated by use of kappa statistics, which corrects for chance agreement [17]. Simple kappa was calculated for dichotomous variables and quadratic weighted kappa for ordinal ones. The 95% confidence intervals for kappa were estimated by use of the analytical method in the case of dichotomous variables [18], and by use of bootstrapping in the case of ordinal variables [19]. Kappa values were interpreted according to the Landis & Koch classification as follows: no agreement ($k < 0.0$); slight agreement ($0.0 < k < 0.2$); fair agreement ($0.2 < k < 0.4$); moderate agreement ($0.4 < k < 0.6$); substantial agreement ($0.6 < k < 0.8$); almost perfect agreement ($0.8 < k < 1.00$); and perfect agreement ($k = 1$) [20]. For signs and symptoms with prevalences ranging from 15% to 85%, this study sample was sufficient to estimate kappa values greater than 0.80, with 0.15 absolute error, and 95% confidence limits.

To provide a better interpretation of results, the proportions of positive (P_{pos}) and negative (P_{neg}) agreement were also presented for dichotomous variables [21] (Figure 1).

RESULTS

This study assessed 140 patients, 56.4% of whom were females. Age ranged from 13 to 73 years (mean age = 34 years; s.d. = 13.5). Time elapsed from fever onset until medical visit ranged from zero to seven days (median of three days).

Table 1 shows the frequency and weighted kappa value for each of the 22 items of clinical history assessed regarding their presence and intensity and classified into four categories (absent, mild, moderate, and severe). The ordinal variables of the clinical history showed weighted kappa values greater than 0.75, indicating agreements from substantial to almost perfect. Although all patients reported having had fever, only 85 (60.0%) had measured their body temperature. The report of the highest temperature measured by the patient during the disease period showed substantial reliability, but the precision of that estimate was limited (kappa = 0.780; 95% CI: 0.480 – 0.947).

Table 2 shows the frequency, P_{pos} and P_{neg} , total observed agreement, and the simple kappa value for the symptoms assessed regarding their presence, with no classification of intensity. All symptoms showed kappa values greater than 0.6, indicating an at least substantial agreement. Of those symptoms, choluria had the

lowest kappa value (0.685; 95% CI: 0.484 – 0.886) as well as the lowest prevalence and mean positive agreement values.

All physical signs were classified into two categories (absent/present). Table 3 shows the agreement rates for 12 physical signs with frequency greater than 5%. Most signs identified on physical examination had low frequency and mild intensity. Only six signs had frequency greater than 15%, making possible the calculation of simple kappa with the aimed precision. For those signs, the kappa values indicated agreements ranging from substantial to almost perfect, and the lowest limits of the 95% confidence interval were greater than 0.6 for all signs, except for pharyngeal erythema (0.619; 95% CI: 0.464 – 0.773) and dehydration (0.718; 95% CI: 0.562-0.874). Signs of enanthema and edema had kappa indices classified as fair and moderate, respectively. When analyzing the other agreement rates, a low P_{pos} was observed for those signs (equal to or lower than 0.50 for both).

No kappa was calculated for signs whose frequency was lower than 5%, such as those related to shock (cold extremities, delayed capillary filling, hypotension, and filiform pulse), alterations in the respiratory system (sibilus, rales, and labored breathing), hemorrhage signs other than petechiae (purpura, gingival bleeding), lumbar percussion pain, neck stiffness and ascitis.

DISCUSSION

In this study, high reliability indices were observed for most clinical data assessed. Regarding accuracy, the ordinal collection of symptoms by use of the standardized questionnaire was successful. Considering that the differential diagnosis of AFI and the notification of suspicious cases are based on combinations of those signs and symptoms, structured clinical history taken in sentinel units enables the acquisition of information useful for epidemiological surveillance. For instance, elevated agreement rates were found for the presence of exanthema ($k=0.941$; 0.883 – 0.998) and history of itching ($k=0.755$; 0.607 – 0.876), two clinical signs previously identified as useful for dengue diagnosis in the state of Rio de Janeiro [22]. It is worth noting that the possibility of collecting more detailed data, comprising information on intensity grading, is potentially innovative for clinical research in the field.

It should be emphasized that for most signs and symptoms, there is no gold-standard test and the assessment of reliability may be the main parameter to

evaluate validity. However, because of the acute and dynamic character of AFI, test-retest reliability could not be assessed. A clinical steady state cannot be assumed for more than 24 hours and repeating clinical interview on the same day would have considerable recall effect.

A significant number of patients did not measure their temperature with a thermometer. This represents an additional difficulty in the initial assessment and follow-up of cases suspected of an AFI, because the level of fever and its pattern of occurrence are important for differential diagnosis of febrile diseases.

Abnormal physical findings were infrequent and of mild intensity, hindering the assessment of interobserver agreement regarding intensity. Considering that the same limitation will impair other quantitative analyses, the effort to grade the intensity of these findings may be unjustified in this setting. The usual recording of presence or absence of physical signs could be adopted with no significant loss for analysis. Signs that are already collected as ordinal in the clinical practice should remain as such (ex.: dehydration, pallor, jaundice).

Some physical signs related to more severe disease had extremely low frequency, preventing any reliability statistical analysis. Those signs should be studied in a hospital setting.

The multiplicity of clinical situations faced by a physician in the context of an AFI clinic cannot be fully encompassed in any single set of closed questions, no matter how comprehensive they are. The attempt to include a very large set of information would result in an unfeasible tool and disrupt clinical reasoning. For example, when assessing a single symptom, the formulation of diagnostic hypotheses and/or their elimination can require information regarding the symptom's onset, intensity, duration, frequency, quality, context, location, relief and worsening factors [23]. This kind of essential information cannot be anticipated in a standardized form.

The instrument evaluated in this study is not intended to replace regular anamnesis, individualized clinical assessment and registration on medical records. Instead, it should be viewed as a complementary tool, aimed at recording clinical data in such a way that they are useful for surveillance and research. As such, it should contain questions about common findings in the target population that are potentially discriminant for the diagnosis and/or useful for surveillance. This

parsimonious approach towards data collection and their characterization avoids disturbing routine health care and can promote better acceptance.

Based on our results, we could propose some changes in the initial instrument in order to simplify data collection and optimize reliability. The analysis of less reliable items was useful to identify sources of interobserver variability, contributing to enhance the initial tool and the manual of procedures. Extreme rare signs should be omitted from the instrument, being registered on medical records in an ordinary fashion.

The questionnaire application showed good reliability for the most frequent signs and symptoms of acute febrile patients and may prove useful at gathering data for surveillance and research at sentinel sites.

Figure 1. Formulae used to calculate agreement rates for dichotomous variables according to the classification of patients by observers 1 and 2.

		Observer 1		
		Yes	No	Total
Observer 2	Yes	a	b	<i>g1</i>
	No	c	d	<i>g2</i>
	Total	<i>f1</i>	<i>f2</i>	<i>N</i>

$$Po \text{ (observed agreement)} = \frac{a + d}{N}$$

$$Pe \text{ (chance agreement)} = \frac{f1 \times g1 + f2 \times g2}{N}$$

$$kappa = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

$$P_{pos} = \frac{2a}{f1 + g1} ; \quad P_{neg} = \frac{2d}{f2 + g2}$$

$$\text{Mean prevalence} = \frac{f1 + g1}{2N}$$

Table 1. Interobserver agreement for clinical history items assessed and classified as absent, mild, moderate or intense (0-3).

	N	Mean Prevalence (%)	Weighted Kappa (95% CI)
Measured fever	85	100.0	0.780 (0.480 – 0.947)
Exhaustion	138	95.6	0.837 (0.750 - 0.901)
Myalgia	139	90.0	0.805 (0.679 - 0.900)
Headache	140	89.3	0.888 (0.827 - 0.930)
Anorexia	138	83.3	0.868 (0.774 - 0.925)
Lumbar pain	138	83.3	0.915 (0.851 - 0.957)
Chills	140	64.6	0.869 (0.786 - 0.931)
Retro-orbital pain	138	64.1	0.878 (0.793 - 0.931)
Nausea	139	62.6	0.936 (0.898 – 0.965)
Arthralgia	140	60.7	0.932 (0.887 - 0.964)
Photophobia	138	51.8	0.917 (0.867 - 0.958)
Dizziness	139	45.0	0.811 (0.726 - 0.875)
Rash	140	37.8	0.843 (0.739 - 0.916)
Abdominal pain	139	36.0	0.970 (0.943 - 0.990)
Vomiting	138	32.6	0.966 (0.938 - 0.988)
Itching	140	31.8	0.755 (0.607 – 0.876)
Sore throat	140	28.2	0.886 (0.784 – 0.960)
Dry cough	137	26.3	0.951 (0.908 – 0.984)
Dyspnea	139	15.8	0.878 (0.749 – 0.951)
Hoarseness	140	15.0	0.846 (0.656 – 0.966)
Earache	139	11.5	0.825 (0.594 – 0.951)
Productive cough	138	10.9	0.896 (0.729 – 0.990)

Table 2. Interobserver agreement for symptoms assessed as present/absent in patients with acute febrile illness.

Symptoms	N	Mean prevalence (%)	P _{pos}	P _{neg}	P _o	Simple Kappa (95% CI)
Taste disorder	139	68.0	0.974	0.944	0.964	0.917 (0.846 - 0.988)
Coryza	71	25.9	0.889	0.961	0.942	0.850 (0.750 - 0.951)
Diarrhea	140	31.1	0.989	0.995	0.993	0.983 (0.951 - 1.000)
History of bleeding ^a	139	20.5	0.912	0.977	0.964	0.890 (0.795 - 0.984)
Nasal congestion	139	20.1	0.821	0.955	0.928	0.777 (0.646 - 0.908)
Choluria	140	10.0	0.714	0.968	0.943	0.685 (0.484 - 0.886)

Abbreviations: P_{pos}, mean positive agreement proportion; P_{neg}, mean negative agreement proportion; P_o, total observed agreement proportion.

^a Bleeding sites: metrorrhagia (40%), gingival bleeding (23.3%), epistaxis (20%), melena (10%), hemoptysis (10%), hematuria (3.3%) and hematemesis (3.3%).

Table 3. Prevalence, positive and negative agreement, total observed agreement, and simple kappa for physical signs in patients with acute febrile illness

Clinical signs	N	Mean prevalence (%)	P _{pos}	P _{neg}	P _o	Simple Kappa (95% CI)
Exanthema ^a	136	55.2	0.973	0.967	0.971	0.941 (0.883 - 0.998)
Pallor	137	36.1	0.828	0.903	0.876	0.732 (0.615 -0.850)
Lymph node enlargement	136	36.0	0.878	0.931	0.912	0.809 (0.706 -0 .912)
Eye congestion	136	26.9	0.806	0.929	0.896	0.735 (0.606 - 0.864)
Pharyngeal erythema	130	25.8	0.716	0.902	0.854	0.619 (0.464 - 0.773)
Dehydration	137	17.2	0.766	0.952	0.920	0.718 (0.562 -0.874)
Hepatomegaly	132	8.7	0.870	0.988	0.977	0.857 (0.699 - 1.000)
Petechiae	137	8.4	0.870	0.988	0.978	0.858 (0.700 -1.000)
Enanthema	137	6.9	0.421	0.957	0.920	0.388 (0.109 -0.668)
Edemas	138	5.8	0.500	0.969	0.942	0.469 (0.157 - 0.782)
Cardiac murmur	136	5.6	0.800	0.988	0.977	0.789 (0.557 - 1.000)
Splenomegaly	135	5.2	0.857	0.992	0.985	0.849 (0.644 - 1.000)

Abbreviations: P_{pos}, mean positive agreement proportion; P_{neg}, mean negative agreement proportion; P_o, total observed agreement proportion.

^a Classified as macular (68/78) or macular-papular (10/78)

Acknowledgements

We are grateful to: Liliâne Alves Reis and Marlene da Conceição Rezende for administrative support; Patrícia Rosana de Souza for contribution in data collection; João Claudio Arnaldo Alves e Flávia Lattario Ribeiro for help with digitation; emergency medical staff, laboratory personell, epidemiology service team and the Direction of Lourenço Jorge Municipal Hospital for all support provided. This work was supported by grants from the Fundação Oswaldo Cruz - Programa de Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde Pública (PDTSP-Dengue - RDCL 05 Project) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (MS-SCTIE-DECIT 25/2006).

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Dassanayake DL, Wimalaratna H, Agampodi SB, Liyanapathirana VC, Piyarathna TA, Goonapienuwala BL. Evaluation of surveillance case definition in the diagnosis of leptospirosis, using the microscopic agglutination test: A validation study. *BMC infectious diseases*. 2009;9:48.
2. Crump JA, Youssef FG, Luby SP, Wasfy MO, Rangel JM, Taalat M et al. Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):539-44.
3. Gubler DJ. Surveillance for dengue and dengue hemorrhagic fever. *Bull Pan Am Health Organ*. 1989;23(4):397-404.
4. Marzochi KB. Dengue endêmico: O desafio das estratégias de vigilância. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(5):413-5.
5. Archibald LK, Reller LB. Clinical microbiology in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):302-5.
6. Manterola C, Munoz S, Grande L, Bustos L. Initial validation of a questionnaire for detecting gastroesophageal reflux disease in epidemiological settings. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(10):1041-5.
7. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *Jama*. 1998;279(4):308-13.
8. Peat G, Wood L, Wilkie R, Thomas E. How reliable is structured clinical history-taking in older adults with knee problems? Inter- and intraobserver variability of the kne-sci. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1030-7.
9. Schwartz K, Monsur J, Northrup J, West P, Neale AV. Pharyngitis clinical prediction rules: Effect of interobserver agreement: A metronet study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(2):142-6.
10. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The stard initiative. *Fam Pract*. 2004;21(1):4-10.

11. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: A practical guide to their development and use. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1995.
12. Porto CC. Semiologia médica. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
13. Schechter M, Marangoni DV. Doenças infecciosas: Conduta diagnóstica e terapêutica. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
14. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005.
15. Lauritsen JM, Bruus M. Epidata (version 3). A comprehensive tool for validated entry and documentation of data Odense Denmark: The EpiData Association; 2003-2004.
16. StataCorp. Stata statistical software: Release 9. Release 9 ed. College Station, TX: StataCorp LP; 2005.
17. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales *Educ Psychol Meas.* 1960;20:10.
18. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: Wiley; 1981.
19. Reichenheim ME. Confidence interval for the kappa-statistics (st0076). *Stata Journal.* 2004;4(4):8.
20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
21. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: Ii. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(6):551-8.
22. Passos SR, Bedoya SJ, Hokerberg YH, Maia SC, Georg I, Nogueira RM et al. Clinical and laboratory signs as dengue markers during an outbreak in rio de janeiro. *Infection.* 2008;36(6):570-4. .
23. Takemura Y, Atsumi R, Tsuda T. Identifying medical interview behaviors that best elicit information from patients in clinical practice. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213(2):121-7.

5. ARTIGO 2: Acurácia de Dados Clínicos e Laboratoriais para o Diagnóstico de Dengue

Autores: Regina Paiva Daumas; Sonia Regina Lambert Passos; Patrícia Brasil; Raquel de Vasconcellos Carvalhaes Oliveira; Ingebourg Georg; Rita Maria Ribeiro Nogueira.

Esse artigo corresponde aos objetivos específicos 3 e 4 desta tese.

Será submetido à avaliação para publicação no *Tropical Medicine and International Health*. Atualmente está sendo realizada a versão em inglês.

Acurácia de Dados Clínicos e Laboratoriais para o Diagnóstico de Dengue

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em muitas áreas endêmicas para dengue, o diagnóstico dessa doença é baseado exclusivamente em critérios clínicos inespecíficos, sem que haja confirmação laboratorial. **OBJETIVO:** Identificar características clínicas e parâmetros hematológicos úteis para discriminar o dengue de outras doenças febris. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo prospectivo em pacientes ambulatoriais com idade ≥ 12 anos e história de febre por até sete dias, sem foco infeccioso evidente, nos anos de 2005 a 2008, na cidade do Rio de Janeiro. Empregou-se análise de regressão logística para identificar sintomas, sinais físicos e dados do hemograma válidos para o diagnóstico de dengue em pacientes avaliados em até três dias (dias 0-3) e de quatro a sete dias (dias 4-7) após o início da febre. **RESULTADOS:** De acordo com os resultados de testes sorológicos e da detecção de genoma viral por reação em cadeia da polimerase (PCR), 202 pacientes foram classificados como dengue e 103 como não-dengue. Para pacientes avaliados nos dias 0-3, um modelo incluindo parâmetros clínicos e laboratoriais (hiperemia conjuntival e leucometria) atingiu sensibilidade de 81% e especificidade de 71%, com área sob a curva *receiver-operating characteristic* (ROC) de 0,82. Para pacientes avaliados nos dias 4-7, o modelo clínico-laboratorial (incluindo história de exantema e plaquetometria) apresentou uma área sob a curva ROC de 0,83, com sensibilidade de 61% e especificidade de 94% para o diagnóstico de dengue. **CONCLUSÕES:** Os modelos preditivos clínico-laboratoriais obtidos apresentaram acurácia moderada para o diagnóstico de dengue entre pacientes ambulatoriais com febre. Nesta população, eles apresentaram acurácia superior à da atual definição de caso proposta pela Organização Mundial de Saúde em 1997 e são potencialmente úteis para a vigilância epidemiológica.

Palavras-chave: 1. Dengue/diagnóstico. 2. Sinais e sintomas. 3. Sensibilidade e Especificidade. 4. Febre/diagnóstico.

Accuracy of Clinical and Laboratory Signs for Dengue Diagnosis

ABSTRACT

BACKGROUND: Dengue diagnosis in many endemic areas relies exclusively on nonspecific clinical features, without any laboratory confirmation. **OBJECTIVE:** To identify clinical and hematological features that could be useful to discriminate dengue from other febrile illnesses. **METHODS:** We conducted a prospective study with outpatients over 12 years of age referring fever for up to seven days without any evident focus of infection, from 2005 to 2008, in the city of Rio de Janeiro. Logistic regression analysis was used to identify symptoms, physical signs and hematological features valid for dengue diagnosis in patients evaluated between zero and three days (days 0-3) and four to seven days (days 4-7) from fever outset. **RESULTS:** Based on serological tests and virus genome detection by polymerase chain reaction (PCR), 202 patients were classified as dengue and 103 as non-dengue. For patients evaluated on days 0-3, a model including clinical and laboratory (conjunctival hyperemia and leukocyte counts) features achieved a sensitivity of 81% and specificity of 71%, with an area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve of 0.82. For patients evaluated on days 4-7, a model with clinical and laboratory (rash and platelet counts) features achieved an area under the ROC curve of 83%, with a sensitivity of 61% and specificity of 94% for dengue diagnosis. **CONCLUSIONS:** The predictive models including clinical and laboratory data achieved moderate accuracy for diagnosing dengue in ambulatory febrile patients. In our population, they were more accurate than the current dengue case definition proposed by World Health Organization in 1997 and are potentially useful for surveillance.

Keywords: 1. Dengue/diagnosis. 2. Signs and Symptoms. 3. Sensitivity and Specificity. 4. Fever/diagnosis.

INTRODUÇÃO

O dengue é uma doença viral aguda transmitida por mosquitos *Aedes*, principalmente o *A. aegypti*. É causada por um de quatro sorotipos virais (DENV-1 a DENV-4) e a imunidade adquirida após a infecção por um deles não confere ao hospedeiro proteção contra os demais (Gubler, 1998). Atualmente, o dengue é um problema de saúde pública em nível mundial, sendo endêmico em mais de 100 países onde se estimam de 50 a 100 milhões de infecções por ano (Guzman A; Isturiz, 2010). O Brasil foi o país com o maior número de casos notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) nos anos 2000 a 2005 (Teixeira et al., 2009), período em que foram registradas epidemias em várias regiões do país associadas à co-circulação de DENV-1, DENV-2 e DENV-3 (Nogueira et al., 2007). No Estado do Rio de Janeiro, a última grande epidemia ocorreu em 2008, com a reintrodução do DENV-2 (dos Santos et al., 2008) após um período interepidêmico de seis anos em que apenas o DENV-3 era isolado (Ministério da Saúde (Brasil), 2009).

A apresentação clínica do dengue varia em um amplo espectro. Tipicamente, apresenta-se como uma doença autolimitada, caracterizada por febre associada a sintomas como cefaléia, náuseas, vômitos, artralgia, mialgia e exantema. Porém, no curso da doença, alguns pacientes evoluem com manifestações graves, ocasionadas por aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de plasma, que podem levar ao óbito. Sinais de sangramento espontâneo podem estar presentes e são mais freqüentes nas formas graves (Rigau-Pérez et al., 1998). Não há terapia específica, porém o tratamento de suporte iniciado oportunamente pode reduzir a letalidade dos casos graves para menos de 1% (OMS, 2009).

O diagnóstico clínico do dengue em sua fase inicial é difícil (Martinez-Vega et al., 2006) e a identificação dos casos pelo sistema de vigilância epidemiológica tem sensibilidade e especificidade baixas (Dietz et al., 1990; Lima et al., 1999; Vasconcelos et al., 1998). Apesar do desenvolvimento recente de métodos rápidos de diagnóstico laboratorial (Nga et al., 2007; Shu et al., 2009; Zainah et al., 2009), a sua disponibilidade ainda é restrita e a maioria dos diagnósticos em áreas endêmicas é baseada em critérios clínico-epidemiológicos.

A dificuldade em reconhecer o dengue frente a outras doenças febris pode afetar negativamente o manejo clínico e comprometer a qualidade dos dados de vigilância. Essa preocupação tem motivado muitos estudos em áreas endêmicas

visando à identificação de características clínicas potencialmente úteis para o seu diagnóstico. Estes estudos foram realizados preponderantemente em países asiáticos, geralmente com pacientes hospitalizados, na sua maioria crianças (Potts; Rothman, 2008; Tanner et al., 2008; Zaki; Shanbag, 2010). Embora haja evidências de que as manifestações clínicas e laboratoriais variam ao longo da evolução da doença (DeParis *et al.*, 1998; Premaratna *et al.*, 2009), o relato do tempo de doença na avaliação clínica foi infrequente (Potts; Rothman, 2008), dificultando a comparação entre os estudos e a identificação de características úteis para o diagnóstico precoce. Nos últimos anos, o enfoque em preditores clínicos precoces e a utilização de métodos de regressão para combinar covariáveis tem sido mais frequentes (Diaz et al., 2006; Low et al., 2006; Tanner et al., 2008; Binh et al., 2009). Estudos com esse enfoque geralmente incluem pacientes nas primeiras 72 ou 96 horas de doença. Dentre os citados, apenas os estudos de Low et al. (2006), em Singapura, e de Diaz et al. (2006), na Colômbia, avaliaram exclusivamente pacientes adultos ambulatoriais.

No Brasil, análises dos dados clínicos das fichas de notificação de dengue realizadas por Nunes-Araujo *et al.* (2003) e pelo nosso grupo (Passos *et al.*, 2008) identificaram alguns sinais e sintomas associados aos casos confirmados. Porém, a investigação de combinações de critérios clínicos que possam constituir algoritmos de predição diagnóstica não foi avaliada ainda em nosso meio. Os objetivos do presente trabalho foram: 1) identificar características clínicas e laboratoriais potencialmente úteis para discriminar o dengue de outras doenças febris, considerando o tempo de doença na apresentação clínica; e 2) avaliar a acurácia diagnóstica de combinações dessas características.

PACIENTES E MÉTODOS

Local e participantes

Realizamos um estudo observacional prospectivo com pacientes ambulatoriais maiores de 12 anos que referiam história de febre por até sete dias, sem foco infeccioso evidente. Comprometimento importante do estado geral e necessidade de intervenção clínica imediata foram critérios de exclusão.

O estudo foi realizado de janeiro de 2005 a julho de 2008, na cidade do Rio de Janeiro, onde o dengue é endêmico. Uma epidemia por DENV-2 ocorreu na cidade no verão de 2007/2008 e consideramos como epidêmico o período de novembro de 2007 a abril de 2008. Os pacientes foram captados no ambulatório-sentinela de Doenças Febris Agudas (DFA) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e no setor de pronto-atendimento de um hospital público (Hospital Municipal Lourenço Jorge - HMLJ). O primeiro é um ambulatório de referência para avaliação de pacientes febris, enquanto o segundo é uma hospital geral que dispõe de um serviço de pronto-atendimento para urgências. A inclusão de pacientes no ambulatório de DFA ocorreu de forma sequencial em quatro turnos semanais de atendimento. No HMLJ, os elegíveis foram captados nos períodos em que a equipe do estudo esteve no local, sendo encaminhados a esta equipe pelos médicos do hospital habitualmente encarregados da avaliação inicial e classificação de risco dos pacientes.

Avaliação clínica

A equipe clínica foi composta por duas médicas infectologistas e dois graduandos de medicina supervisionados. Todos foram treinados para a realização e registro da avaliação clínica de forma padronizada, utilizando um formulário contendo questões relativas à presença de 28 sintomas e 25 sinais clínicos potencialmente relevantes para o diagnóstico diferencial das doenças febris. A concordância interobservadores na aferição dos sinais e sintomas foi avaliada em uma subamostra de 140 pacientes e variou de substancial a quase perfeita ($\kappa > 0,6$) para a maioria dos dados clínicos coletados (dados não apresentados).

Os pacientes foram avaliados durante uma consulta médica, registrando-se os dados clínicos no formulário padronizado. Em seguida, coletaram amostras de sangue para hemograma e para os testes diagnósticos de referência. Uma segunda coleta de sangue sete a dez dias após a primeira foi solicitada a todos os pacientes para a realização de sorologia pareada. Exames laboratoriais adicionais foram realizados segundo julgamento clínico individual.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC-FIOCRUZ (CEP: 0066.0.009.000-07) e todos os participantes e/ou responsáveis assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Definição das variáveis preditivas

Os seguintes critérios foram adotados na definição das variáveis clínicas: hepatomegalia - hepatimetria maior que 12 cm à percussão; linfonomegalia - presença de um ou mais linfonodos com mais de um centímetro de diâmetro à palpação; palidez cutâneo-mucosa - descoloração de mucosas em qualquer grau; desidratação - ressecamento de mucosas à inspeção; esplenomegalia - baço palpável à inspiração sob (ou além do) rebordo costal esquerdo, com o paciente em decúbito lateral direito.

Em áreas endêmicas para dengue, o critério da Organização Mundial de Saúde (1997) para dengue provável é a presença de duas ou mais das seguintes manifestações: cefaléia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, exantema, leucopenia e manifestações hemorrágicas. A fim de avaliar a acurácia diagnóstica destas características, foi criada a variável *Pontos OMS97*, calculada pela soma do número de manifestações apresentadas pelo paciente na avaliação clínico-laboratorial, gerando uma escala de zero a sete. Definimos como *leucopenia* a leucometria abaixo de 4.000/mm³.

Testes diagnósticos de referência

A sorologia para dengue foi realizada utilizando o ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos IgM (MAC-ELISA) (PanBio Diagnostics, Brisbane, Australia) nos soros da fase aguda e da convalescença. A leitura dos resultados foi realizada de acordo com a orientação do fabricante. Amostras da fase aguda coletadas até o 5º dia de febre foram também investigadas quanto à presença de ácido ribonucléico (RNA) viral e/ou da proteína viral não-estrutural 1 (NS1). A detecção de RNA viral foi realizada pela técnica de transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) descrita por Lanciotti *et al.* (1992). Para a pesquisa de NS1, utilizou-se o *kit* comercial para ensaio imunoenzimático de captura de antígenos Platelia Dengue NS1 (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France). Os exames sorológicos (IgM e NS1) foram realizados no Laboratório de Imunodiagnóstico do IPEC-FIOCRUZ. Os exames de RT-PCR foram realizados no Laboratório de Flavivírus do Instituto Oswaldo Cruz (IOC-FIOCRUZ). Pesquisa de trofozoítos em gota espessa foi realizada em todos os pacientes com DFA provenientes de áreas endêmicas para malária.

Classificação diagnóstica dos casos

A classificação final dos casos em Dengue (D) ou Não-Dengue (ND) objetivou maximizar o número de pacientes classificados, combinando os resultados de diferentes testes, de acordo com as respectivas sensibilidades segundo a fase da doença (Chuansumrit *et al.*, 2008; Gubler, 1998; MG Guzman *et al.*, 2010; Sa- Ngasang *et al.*, 2006). Assumindo como Dia 0 o dia de início da febre, foram classificados como Dengue (D) pacientes com pelo menos uma amostra de soro positiva para anticorpos IgM, RNA viral (PCR) ou antígeno NS1. Pacientes sem nenhum exame positivo e com sorologia negativa para IgM em amostra coletada entre o Dia 7 e o Dia 21 ou pesquisa de NS1 negativa em amostra coletada entre o Dia 0 e o Dia 2 foram classificados como Não-Dengue (ND). Foram considerados indeterminados os diagnósticos de pacientes com testes negativos em única amostra coletada entre o Dia 3 e o Dia 6.

Análise dos dados

A análise considerou dois subgrupos de pacientes, segundo o tempo decorrido entre o início da febre e a primeira consulta: 0 a 3 dias (Dias0-3) e 4 a 7 dias (Dias4-7). Foram calculadas as frequências das variáveis clínicas segundo o diagnóstico de Dengue (D) ou Não-Dengue (ND). A associação entre cada variável clínica e o diagnóstico de dengue foi investigada pelos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, considerando um nível de significância de 5%. Para as variáveis associadas ao diagnóstico de dengue, foram calculadas as sensibilidades, especificidades e *odds ratios* (OR) diagnósticas com respectivos intervalos de confiança de 95%. Diferenças na distribuição das variáveis contínuas segundo o diagnóstico final foram avaliadas através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

A fim de avaliar a acurácia diagnóstica de variáveis combinadas, foram realizadas análises de regressão logística múltipla. Para cada subgrupo (Dias0-3 e Dias4-7), foram estimados dois modelos de regressão, incluindo: a) Somente dados clínicos; e b) Dados clínicos e laboratoriais.

Os parâmetros da regressão foram estimados utilizando o procedimento de Firth para regressão logística, que utiliza a função de verossimilhança penalizada (Heinze; Schemper, 2002). Este método permite estimar os parâmetros de regressão

em amostras pequenas e com covariáveis altamente preditivas. Foram inicialmente incluídas nos modelos todas as variáveis que foram significativas ao nível 5% nas análises exploratórias. Foi utilizada uma estratégia de seleção manual *backward*. O critério para a manutenção das covariáveis no modelo final foi um valor de p menor do que 5% no teste da razão de verossimilhança penalizada.

Para os modelos de regressão com dados clínicos e laboratoriais, foram plotadas as curvas *receiver-operating characteristic* (ROC) e calculadas as áreas sob as curvas (AUC). Os valores de corte com acurácia máxima foram estimados pelo índice de Youden (J), maximizando a soma de sensibilidade e especificidade (Griner et al., 1981). Utilizando as equações dos modelos logísticos, foram identificados os níveis das variáveis componentes que produzem um valor predito superior ao valor de corte. Os intervalos de confiança das AUC ROC, sensibilidade e especificidade foram estimados por métodos de reamostragem do tipo *bootstrap* (Robin et al., 2010). Adicionalmente, análises de curvas ROC análogas às descritas para os modelos logísticos foram realizadas com a variável *Pontos OMS97*. A diferença entre as AUC ROC de cada par de curvas (modelo logístico com dados clínicos e laboratoriais x *Pontos OMS97*) foi testada pelo método de DeLong et al. (1988).

Os dados coletados em formulário foram digitados utilizando o software Epidata 3.1 (Lauritsen; Bruus, 2003-2004). As análises exploratórias foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Sciences* versão 17.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL). A regressão logística com correção de Firth foi implementada utilizando o *package logistf* (Ploner et al., 2010) e as análises da curva ROC com o *package pROC* (Robin et al., 2010) do *software* R 2.11.1 (R Development Core Team, 2010).

RESULTADOS

Os pacientes foram captados de janeiro de 2005 a julho de 2008 no ambulatório-sentinela de DFA, e de outubro de 2007 a janeiro de 2008 no setor de pronto-atendimento do HMLJ. De um total de 431 pacientes submetidos à avaliação clínica, 217 (50%) foram captados no período epidêmico. Destes, 59% (117/217) tiveram diagnóstico confirmado de Dengue (D) e 21% de Não-dengue (ND), restando 20% com diagnóstico indeterminado. Dentre os 214 pacientes avaliados no período

interepidêmico, 35% foram confirmados como D, 27% como ND, e 38% foram indeterminados.

Em todo o período do estudo, 202 (47%) pacientes foram classificados como D e 103 (24%) como ND (Figura 1). Os 126 (29%) pacientes com diagnóstico laboratorial inconclusivo foram excluídos das análises subsequentes. A distribuição das características dos pacientes incluídos é apresentada na Tabela 1.

Pacientes com até 3 dias de febre (Dias0-3)

Para os pacientes avaliados em até três dias do início da febre (Dias0-3), as manifestações clínicas mais frequentes no grupo D foram prostração (98,6%), mialgia (92,8%) e cefaléia (87,0%), porém essas foram também muito comuns no grupo ND, não auxiliando na discriminação entre eles. Considerando a história clínica, apenas os relatos de alteração do paladar e exantema estiveram associados ao diagnóstico de dengue. Dentre os sinais avaliados ao exame físico, linfonodomegalias, hiperemia conjuntival e exantema apresentaram frequências maiores no grupo D do que no ND (Tabela 2). Os valores de sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança para as variáveis clínicas associadas ao diagnóstico e que foram selecionadas para inclusão no modelo de regressão estão apresentados na Tabela 3. Dentre estas, as mais sensíveis foram alteração do paladar e exantema ao exame físico, enquanto as mais específicas foram linfonodomegalia e história de exantema. As contagens de plaquetas e de leucócitos foram significativamente menores no grupo D do que no ND (Tabela 4).

Os modelos de regressão múltipla estimados para o subgrupo Dias0-3 se basearam em informações de 97 pacientes (52 D e 45 ND), uma vez que os restantes apresentavam dados incompletos para uma ou mais das covariáveis selecionadas, particularmente para resultados de hemograma no dia da consulta (29 pacientes sem informação). Os resultados da análise de regressão logística múltipla estão apresentados na Tabela 5. No modelo incluindo somente dados clínicos, hiperemia conjuntival e história de exantema foram as variáveis que se mostraram associadas de forma independente ao diagnóstico de dengue. O melhor valor de corte, com 85% de sensibilidade e 67% de especificidade, foi aquele que classificou como D pacientes com hiperemia conjuntival ou história de exantema, e como ND aqueles que não apresentavam nenhuma das duas manifestações (Figura 2A).

No modelo incluindo dados clínicos e laboratoriais, permaneceram as variáveis hiperemia conjuntival e contagem de leucócitos. Este modelo apresentou uma área sob a curva (AUC) ROC de 0,82, com sensibilidade e especificidade de 80,8% e 71,1%, respectivamente, no melhor valor de corte (Figura 2A). De acordo com a equação do modelo, este valor é superado (e se faz o diagnóstico de dengue) em duas situações: presença de hiperemia conjuntival em um paciente com leucometria menor que $7.500/\text{mm}^3$ ou leucometria menor que $3.760/\text{mm}^3$, independentemente de outras manifestações (Tabela 5). Neste mesmo subgrupo (Dias 0-3), a AUC ROC da variável *Pontos OMS97* foi de 0,71 (Figura 2A), sendo significativamente menor do que a do modelo logístico com dados clínicos e laboratoriais ($p=0,04$). O diagnóstico de dengue provável baseado na presença de dois ou mais dos sete critérios da OMS teve sensibilidade de 98,0% (IC95%: 89,9-99,7%) e especificidade de 4,4% (IC95%: 1,2-14,8%) neste grupo.

Pacientes com 4 a 7 dias de febre (Dias4-7)

Para pacientes avaliados em Dias4-7, estiveram associadas ao diagnóstico de dengue as queixas de alteração do paladar, vômitos, mialgia, lombalgia e exantema. Hiperemia conjuntival, petéquias e exantema também foram mais frequentes no exame físico de pacientes do grupo D (Tabela 2). Dentre essas, as variáveis mais sensíveis foram mialgia, lombalgia e exantema e as mais específicas petéquias (100%) e vômitos (80,0%) (Tabela 3). Quanto às variáveis contínuas, apenas a plaquetometria foi menor no grupo D, não havendo diferença significativa entre os grupos para os outros parâmetros avaliados (Tabela 4).

Para estimar modelos de regressão múltipla no subgrupo Dias4-7, foram utilizados dados de 103 pacientes (87 D e 16 ND) que estavam completos para todas as covariáveis selecionadas (50 pacientes sem dados de hemograma no dia da consulta). A presença de petéquias, embora associada ao diagnóstico de dengue ($p < 0,001$), não foi incluída no modelo de regressão porque a não ocorrência no grupo ND não permite calcular a OR. No modelo incluindo somente dados clínicos, dentre as sete variáveis incluídas, apenas a *história de exantema* permaneceu no modelo final, apresentando sensibilidade de 64% e especificidade de 75% para o diagnóstico de dengue neste subgrupo (Figura 2B e Tabela 5). Já o modelo incluindo dados clínicos e laboratoriais foi composto pelas variáveis *história de exantema* e *contagem de plaquetas*. Este modelo teve uma AUC ROC de 0,81, com

sensibilidade de 60,9% e especificidade de 93,8% no melhor valor de corte (Figura 2B). Superam este valor e são classificados como D pacientes com história de exantema que apresentem plaquetometria abaixo de $230.000/\text{mm}^3$. Para este subgrupo, a AUC ROC da variável *Pontos OMS97* foi de 0,63 (Figura 2B), sendo significativamente menor do que a do modelo logístico com dados clínicos e laboratoriais ($p= 0,02$). O diagnóstico de dengue provável baseado na presença de dois ou mais dos sete critérios da OMS teve sensibilidade de 100,0% (IC95%:95,8-100%) e especificidade de 6,2% (IC95%:0,0-17,4%) neste grupo.

DISCUSSÃO

A determinação da magnitude do dengue como problema de saúde pública e a comparação de dados epidemiológicos de diferentes áreas geográficas são muito dificultadas pela subnotificação. A falta de acesso ao diagnóstico laboratorial e a inespecificidade da apresentação clínica nos casos sem gravidade (Phuong *et al.*, 2006) são algumas das razões apontadas para que esta seja considerada uma das doenças tropicais mais subnotificadas no mundo (Gubler, 1997). A utilização de algoritmos diagnósticos baseados em dados clínicos é uma alternativa em potencial para melhorar a quantificação da doença onde há limitação de recursos laboratoriais.

Neste estudo, construímos modelos preditivos simples para o diagnóstico de dengue, combinando dados do hemograma e da avaliação clínica. Estes modelos apresentaram acurácia moderada (Swets, 1988) e superior àquela apresentada pelos critérios diagnósticos de *dengue provável* da OMS (OMS, 1997) e foram construídos separadamente para dois grupos de pacientes definidos pelo tempo de febre na apresentação clínica, uma vez que os achados clínicos variam segundo a fase da doença, conforme enfatizado por vários autores (Deparis *et al.*, 1998; Potts; Rothman, 2008; Premaratna *et al.*, 2009).

As análises dos dados evidenciaram diferenças na frequência dos sinais clínicos segundo o tempo de doença no momento da avaliação, ajudando a compreender história natural do dengue e a identificar características que o diferenciam da de outras doenças febris. Também permitiu identificar variáveis que contribuem de forma independente para o diagnóstico em cada um dos tempos de doença analisados.

O exantema, seja relatado pelo paciente ou verificado ao exame físico, esteve associado ao dengue tanto em Dias0-3 quanto em Dias4-7, achado que também foi verificado em outro estudo de nosso grupo sem distinção de tempo de febre (Passos *et al.*, 2008). Não diferenciamos o tipo de exantema, mas é provável que várias morfologias tenham sido designadas desta forma, incluindo manifestações cutâneas características de diferentes períodos da doença, como o eritema difuso, que pode surgir junto com a febre, e o exantema macular, que geralmente surge entre o 2º e o 6º dias de doença (Gubler, 1998; Rigau-Perez *et al.*, 1998). Vale notar que a história de exantema teve acurácia um pouco maior do que a sua detecção ao exame físico, fato relatado também por outro estudo com pacientes adultos em que o relato de exantema (e não a sua detecção ao exame físico) foi o único preditor clínico independente em um modelo de regressão com dados clínicos e laboratoriais (Chadwick *et al.*, 2006). A curta duração do eritema difuso inicial, que pode não estar mais presente no momento do exame clínico, e uma maior acurácia do autoexame em relação ao exame médico na detecção de manifestações cutâneas mais leves, são algumas explicações possíveis para estes resultados.

A contagem de leucócitos foi o dado laboratorial mais importante para o diagnóstico no subgrupo Dias0-3, enquanto a contagem de plaquetas foi o dado laboratorial mais discriminante no grupo Dias4-7. Embora seja comum em outras doenças virais, a leucopenia tem sido apontada de forma consistente como um preditor independente do diagnóstico de dengue entre pacientes febris (Diaz *et al.*, 2006; Potts; Rothman, 2008; Tanner *et al.*, 2008), particularmente nos adultos (Gregory *et al.*, 2010). Alguns estudos sugerem ainda que o surgimento de leucopenia e linfopenia seja um pouco mais precoce que a plaquetopenia (Binh *et al.*, 2009; Deparis *et al.*, 1998).

Entre pacientes avaliados nos Dias4-7, mialgia e lombalgia foram sintomas mais frequentes no grupo Dengue (D) do que no Não-dengue (ND), embora tenham sido muito comuns em ambos os grupos para pacientes avaliados nos Dias0-3. Este resultado pode indicar uma maior duração dos sintomas músculoesqueléticos em pacientes com dengue. Também no subgrupo Dias4-7, petéquias foram identificadas em 28% do grupo D e em nenhum dos 30 pacientes ND, não sendo incluídas nos modelos. Deve-se salientar, portanto, que adicionalmente aos outros critérios, a presença de petéquias foi fortemente sugestiva do diagnóstico de dengue nesse grupo.

A investigação de um amplo conjunto de sinais e sintomas em todos os pacientes nos permitiu avaliar características que não são usualmente pesquisadas em estudos similares, identificando associações que podem parecer inesperadas. Alteração do paladar foi uma queixa associada ao dengue em ambos os grupos avaliados (Dias0-3 e Dias4-7), resultado que também foi reportado pelos poucos estudos que investigaram esta associação (Low *et al.*, 2006; McBride *et al.*, 1998). Encontramos também uma maior frequência de hiperemia conjuntival no grupo D tanto em Dias0-3 quanto em Dias4-7, sendo que este sinal foi um preditor independente para o diagnóstico em Dias0-3. Embora a hiperemia conjuntival seja raramente investigada como preditor diagnóstico, Low *et al.* (2006), avaliando pacientes ambulatoriais adultos nas primeiras 72 horas de febre, identificaram também este sinal entre aqueles com maior acurácia para o diagnóstico de dengue (OR = 4,49; $p < 0,0005$). Estudos recentes descrevendo uma variedade de manifestações oculares no dengue como edema macular (Teoh, 2006), hemorragias subconjuntivais (Kappoor, 2006) e retinianas (Seet, 2007), sugerem que o envolvimento ocular pode ser mais comum do que se considerava. A importância da hiperemia conjuntival dentro deste quadro merece ser melhor investigado.

Entre os pontos fortes do presente estudo, podemos ressaltar que a inclusão dos pacientes de forma prospectiva, com aplicação de um protocolo de avaliação clínica padronizado, antes da realização dos testes de referência, minimizou o risco de viés na aferição das variáveis clínicas. Além disso, a utilização de um critério de inclusão abrangente - pacientes ambulatoriais com uma doença febril indiferenciada - tornou o espectro de gravidade mais próximo daquele encontrado na prática clínica da atenção primária e das unidades de pronto-atendimento, onde geralmente é feito o primeiro atendimento aos pacientes com dengue. A inclusão de pacientes ambulatoriais sem sinais de gravidade permitiu também identificar sinais úteis ao diagnóstico antes da instalação de complicações, quando as intervenções terapêuticas são mais eficazes.

Dentre as limitações deste estudo, podemos citar o fato de que apenas 149 (34,6%) pacientes coletaram duas amostras de soro. A inclusão da pesquisa de NS1 nos critérios diagnósticos permitiu minimizar as perdas de pacientes com amostra única de soro, quando coletadas até o Dia2, mantendo a qualidade do padrão de referência. Contudo, no grupo Dias4-7, o diagnóstico de ND dependeu exclusivamente de sorologia negativa para IgM em amostra coletada no Dia7 ou

mais. Por consequência, tivemos um número reduzido de pacientes ND no grupo Dias4-7, o que pode ter comprometido o poder do estudo para identificar preditores clínicos identificados por nosso grupo em estudo anterior, como o prurido ($p=0,05$; dados não mostrados) (Passos *et al.*, 2008). A dificuldade de seguimento e confirmação diagnóstica em pacientes ambulatoriais com suspeita de dengue afeta a maioria das pesquisas na área e explica em parte o predomínio de pesquisas com pacientes hospitalizados; proporções superiores a 30% de diagnósticos indeterminados são comumente relatadas em estudos com pacientes ambulatoriais (Gregory *et al.*, 2010; Martinez-Vega *et al.*, 2006). Em nosso estudo, cerca de 20% dos pacientes com diagnóstico determinado não coletaram hemograma no dia da consulta, ocasionando perdas ainda maiores nas análises de regressão múltipla, em que foram incluídos apenas aqueles com dados completos para todas as variáveis.

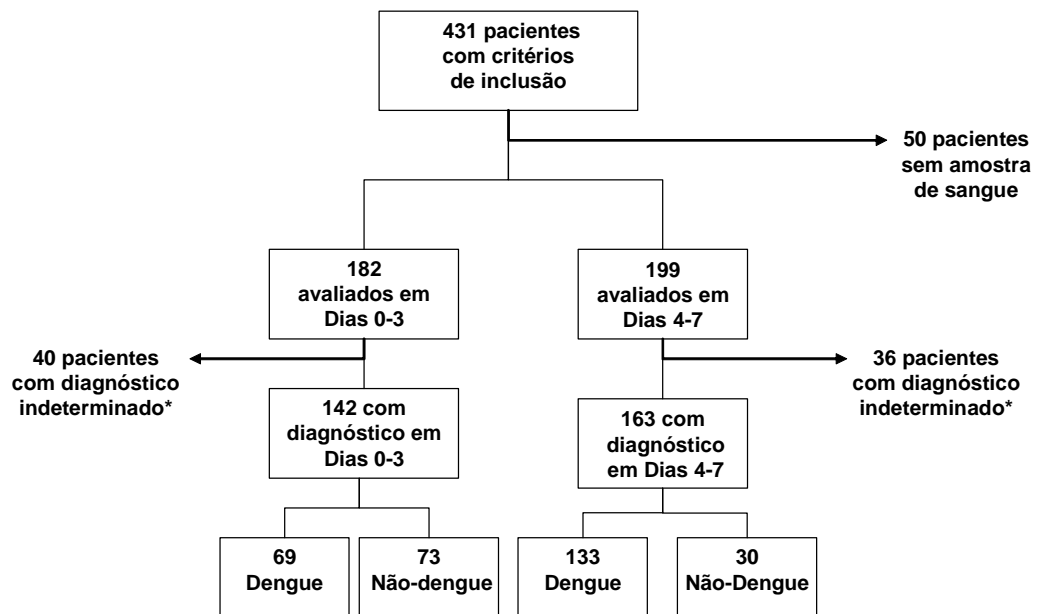
É possível que tenha havido algum erro de classificação dos pacientes quanto ao diagnóstico de dengue pelo padrão de referência. Embora a detecção de NS1 tenha uma sensibilidade superior a 90% entre o Dia0 e o Dia2 (Chuansumrit *et al.*, 2008), e o IgM sensibilidades superiores a 93% após o 7º dia de doença entre pacientes com infecções primárias (Blacksell *et al.*, 2006; Gubler, 1998; Sa-NGasang *et al.*, 2006), ambos os testes tem sua sensibilidade reduzida nas infecções secundárias (Kumarasamy *et al.*, 2007; Sa-NGasang *et al.*, 2006). No Rio de Janeiro, onde o dengue é endêmico, é possível que alguns casos de dengue secundária tenham sido classificados pelo padrão de referência como ND. Esse erro de classificação pode ter atenuado as ORs diagnósticas, subestimando a acurácia das variáveis analisadas.

A interpretação e generalização dos resultados de estudos como este devem considerar que a validade diagnóstica das manifestações clínicas depende da sua frequência também no grupo ND, e, portanto, das outras DFA mais incidentes no local e período do estudo. Por exemplo, plaquetopenia pode não ser preditiva de dengue em áreas endêmicas para malária, doença que também pode cursar com plaquetopenia (Chadwick *et al.*, 2006). No nosso estudo, exclusivamente a investigação laboratorial para dengue foi solicitada a todos os pacientes e demais exames para determinar outras etiologias foram solicitados pelos médicos de acordo com a suspeita clínica. Assim, embora alguns pacientes tenham tido confirmação laboratorial de outras causas de DFA como rubéola, parvovírus B19, hepatite viral, não foi possível descrever a prevalência destes diagnósticos na amostra. Podemos

assegurar, entretanto, que a malária, importante diagnóstico diferencial em algumas áreas endêmicas para dengue, foi rara na população do estudo (2%) e que os resultados obtidos provavelmente se aplicam a pacientes ambulatoriais residentes no Rio de Janeiro.

Os resultados do presente estudo são potencialmente úteis para a vigilância epidemiológica, pois sugerem que dados clínicos e laboratoriais simples podem ser utilizados para identificar o dengue em adultos e adolescentes e constituir critérios alternativos mais específicos para as estimativas do número de casos da doença do que os atuais critérios clínicos para notificação de casos suspeitos. A utilização de critérios clínicos com validade diagnóstica conhecida pode melhorar a detecção de casos por critérios clínico-epidemiológicos, permitindo estimativas mais acuradas da magnitude da doença. Esforços adicionais devem ser empreendidos para validar estes achados em outros períodos e locais. Particularmente, a inclusão de sinais oculares entre os pesquisados pode ser importante para validar sua utilidade diagnóstica e determinar a frequência destas manifestações em nossa população. Além disso, nossos achados sugerem que pode ser importante considerar o tempo de doença nos algoritmos diagnósticos.

Por fim, nas áreas endêmicas para dengue, enquanto testes acurados para o diagnóstico precoce não forem amplamente disponíveis, deve-se considerar este diagnóstico em todo paciente com uma doença febril inespecífica. O acompanhamento clínico, com reavaliações a cada 48 horas e por ocasião da defervescência, deve ser feito visando à identificação oportuna dos sinais de alarme, caso apareçam, e a adoção de medidas terapêuticas de suporte (Ministério da Saúde (Brasil), 2007). Estas medidas são eficazes na redução da letalidade e mais amplamente disponíveis do que os testes diagnósticos.



* IgM neg em amostra coletada antes do Dia7. PCR negativo ou não realizado, NS1 indeterminado, não realizado ou negativo em amostra coletada em Dia3 ou mais.

Figura 1. Fluxograma descritivo do processo de diagnóstico dos pacientes elegíveis.

Tabela 1. Características da amostra segundo o diagnóstico final.

	Dengue (n= 202)	Não-Dengue (n= 103)	Valor de p*
Sexo, N (%)			
Masculino	102 (50,5)	52 (50,5)	0,999
Feminino	151 (49,5)	51 (49,5)	
Idade em anos, mediana (IQR)	35,8 (26-45)	31,0 (24-38)	0,013
Escolaridade, N (%)			
Primeiro grau	78 (39,2)	31 (30,4)	0,293
Segundo grau	72 (36,2)	40 (39,2)	
Terceiro grau	49 (24,6)	31 (30,4)	
Local de atendimento, N (%)			
IPEC	187 (92,6)	91 (88,4)	0,219
HMLJ	15 (7,4)	12 (11,6)	
Dias de febre, mediana (IQR)	4 (3-5)	2 (1-4)	< 0,001

* Teste qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de Mann-whitney para variáveis contínuas; IQR= Intervalo interquartis

Tabela 2. Manifestações clínicas associadas ao diagnóstico de Dengue em pacientes avaliados até 3 dias (Dias 0-3) ou de 4 a 7 dias (Dias 4-7) após o início da febre. Odds ratio (OR) brutas com respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%

Sintomas/ Sinais clínicos	Até 3 dias				OR (IC95%)	De 4 a 7 dias				OR (IC95%)
	Dengue		Não-Dengue			Dengue		Não-Dengue		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Calafrios	33	47,8	42	57,5		79	59,4	15	50,0	
Prostração	68	98,6	69	95,8		129	97,0	27	96,4	
Tonteira	33	47,8	34	46,6		82	62,6	16	53,3	
Anorexia	55	79,7	55	75,3		113	85,6	27	90,0	
Dor Retro-orbital	49	71,0	44	60,3		92	69,7	21	72,4	
Cefaléia	60	87,0	64	87,7		119	89,5	26	86,7	
Fotofobia	38	55,9	35	47,9		68	52,7	14	48,3	
Dor de garganta	16	23,2	27	37,0		29	22,1	8	26,7	
Alteração de paladar	47	70,1	36	52,2	2,15 (1,06-4,36)	102	79,1	16	59,3	2,60 (1,08-6,24)
Congestão nasal	14	20,9	17	24,6		18	14,2	2	7,4	
Coriza	20	29,0	21	28,8		24	18,0	5	16,7	
Rouquidão	11	16,2	9	12,5		9	6,9	5	17,9	
Dor de ouvido	11	16,2	5	6,9		14	10,7	3	10,7	
Náusea	45	65,2	40	54,8		92	69,2	19	65,5	
Vômito	22	31,9	17	23,6		52	40,0	6	20,0	2,67 (1,02-6,97)
Dor Abdominal	21	30,4	31	42,5		59	44,4	11	36,7	
Diarréia	25	36,2	18	24,7		47	35,3	9	30,0	
Mialgia	64	92,8	67	93,1		126	94,7	23	79,3	4,70 (1,45-15,2)
Lombalgia	59	85,5	59	81,9		110	84,0	18	62,1	3,20 (1,32-7,74)
Artralgia	44	63,8	43	58,9		91	68,9	17	58,6	
Dispnéia	10	14,5	7	9,7		22	16,7	5	16,7	
Tosse	25	36,2	26	35,6		40	30,1	14	46,7	
História de exantema	30	44,1	14	19,2	3,33 (1,56-7,07)	84	64,1	11	36,7	3,09 (1,35-7,04)
Prurido	21	31,3	13	18,6		75	56,4	11	36,7	
História de sangramento	12	17,4	6	8,2		26	19,5	4	13,3	
Exantema	48	71,6	31	45,6	3,02 (1,48-6,16)	108	81,8	15	50,0	4,50 (1,94-10,44)
Palidez cutâneo-mucosa	11	16,4	15	21,7		18	13,6	6	20,0	
Linfonodomegalia	33	50,8	14	20,6	3,98 (1,86-8,53)	43	32,8	12	40,0	
Hiperemia conjuntival	38	55,9	20	29,0	3,10 (1,53-6,29)	59	44,7	7	23,3	2,66 (1,07-6,62)
Hiperemia de orofaringe	15	22,4	21	31,3		24	18,8	6	19,2	
Desidratação	24	35,3	16	23,2		35	26,5	6	20,0	
Hepatomegalia	7	10,4	5	7,4		17	13,1	2	6,7	
Esplenomegalia	5	7,5	5	7,2		3	2,3	2	6,7	
Petéquias	9	13,4	4	5,9		37	28,0	0	0,0	-

Tabela 3. Medidas de acurácia das variáveis clínicas associadas ao diagnóstico de dengue para pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre.

	Sensibilidade		Especificidade		Razão de verossimilhança positiva (RV+)		Razão de verossimilhança negativa (RV-)	
	%	IC95%	%	IC95%	RV+	IC95%	RV-	IC95%
Dias 0-3								
Alteração de paladar	70,1	58,3-79,8	47,8	36,5-59,4	1,34	1,02-1,77	0,62	0,40-0,97
Exantema (história)	44,1	33,0-55,9	80,8	70,3-88,2	2,30	1,34-3,95	0,69	0,54-0,88
Exantema (exame físico)	71,6	59,9-81,0	54,4	42,7-65,7	1,57	1,16-2,12	0,52	0,34-0,81
Linfonodomegalia	50,8	38,9-62,5	79,4	68,4-87,3	2,47	1,46-4,17	0,62	0,47-0,82
Hiperemia conjuntival	55,9	44,1-67,0	71,0	59,4-80,4	1,93	1,26-2,95	0,62	0,46-0,84
Dias 4-7								
Alteração de paladar	79,1	71,3-85,2	40,7	24,5-59,3	1,33	0,96-1,85	0,51	0,29-0,90
Vômito	40,0	32,0-48,6	80,0	62,7-90,5	2,00	0,95-4,22	0,75	0,60-0,94
Mialgia	94,7	89,5-97,4	20,7	9,8-38,4	1,19	0,99-1,44	0,25	0,09-0,70
Lombalgia	84,0	76,7-89,3	37,9	22,3-56,0	1,35	1,01-1,82	0,42	0,23-0,78
Exantema (história)	64,1	55,6-71,8	63,3	45,5-78,1	1,75	1,07-2,85	0,57	0,40-0,81
Exantema (exame físico)	81,8	74,4-87,5	50,0	33,2-66,8	1,63	1,13-2,36	0,36	0,22-0,60
Hiperemia conjuntival	44,7	63,5-53,2	76,7	59,1-88,2	1,92	0,97-3,77	0,72	0,56-0,93
Petéquias	28,0	21,1-36,2	100,0	88,6-100,0	-	-	0,72	0,65-0,80

Tabela 4. Comparação dos sinais clínicos e resultados laboratoriais segundo o diagnóstico final para os pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre.

	<i>Dias0-3</i>		<i>Dias4-7</i>	
	Mediana (IQR)		Mediana (IQR)	
	Dengue	Não-dengue	Dengue	Não-dengue
Temperatura axilar (°C)	37,1 (36,5 - 38,2)	37 (36,5 - 37,8)	36,5 (36,0 - 37,0)	36,5 (36,2 - 37,0)
Frequência cardíaca	84 (78,0 - 90,0)	80 (72,0 - 91,0)	80 (70,0 - 85,3)	80 (74,3 - 85,3)
Frequência respiratória	19 (16,0 - 20,0)	19 (16,0 - 20,0)	18 (16,0 - 20,0)	18 (17,0 - 20,0)
PAM Sentado (mmHg)	92,5 (83,3 - 100,0)	88,3 (77,5 - 96,7)	90 (80,0 - 99,2)	83,3 (76,7 - 92,5)
PAM Deitado (mmHg)	93,3 (83,3 - 102,5)	93,3 (83,3 - 97,9)	93,3 (80,0 - 100,0)	88,3 (79,2 - 100,8)
Hematócrito (%)	42 (39,3 - 45,0)	42,3 (40,0 - 45,1)	42 (39,5 - 44,6)	41,5 (39,2 - 44,9)
Plaquetas (1000/mm ³)	175 (121,5 - 218,0)	209 (171,0 - 237,5)	134 (85,0 - 170,5)	230 (137,5 - 259,0)
Hemoglobina (g/dl)	14,4 (13,2 - 15,3)	14,2 (13,6 - 15,3)	14,2 (13,3 - 15,3)	13,6 (12,7 - 14,9)
Leucócitos (/mm ³)	3600 (2745 - 5015)	6205 (4248 - 8718)	3985 (2810 - 5993)	4600 (3195 - 9325)

IQR= Intervalo interquartil. Os pares de valores em negrito indicam diferença significativa ($p < 0,05$) no teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Tabela 5. Odds ratios ajustadas e medidas de acurácia para o diagnóstico de dengue dos modelos de regressão logística múltipla para pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre.

	OR diagnósticas ajustadas		Sensibilidade		Especificidade	
	OR	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Dias 0-3						
Modelo 1 - clínico						
Exantema (história clínica)	3,84	1,54-10,24	84,6	46,8-93,0	66,7	38,6-78,8
Hiperemia conjuntival	4,05	1,69-10,31				
Modelo 2 - clínico-laboratorial						
Hiperemia conjuntival	4,10	1,61-11,22	80,8	59,6-94,6	71,1	53,3-84,4
Leucócitos (ln) ^a	0,13	0,04-0,34				
Dias 4-7						
Modelo 3 - clínico						
Exantema (história clínica)	5,51	1,82-19,64	66,7	33,9-77,9	75,0	48,9-94,0
Modelo 4 - clínico-laboratorial						
Exantema (história clínica)	6,08	1,93-23,4	60,9	28,7-75,9	93,8	56,2-100,0
Plaquetas ^b	0,959	0,916-0,996				

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Y é o logaritmo do odds ratio.

^a Efeito para o acréscimo de 1 unidade de logaritmo neperiano (ln) da leucometria

^b Efeito para o acréscimo de 10.000 unidades de plaquetas

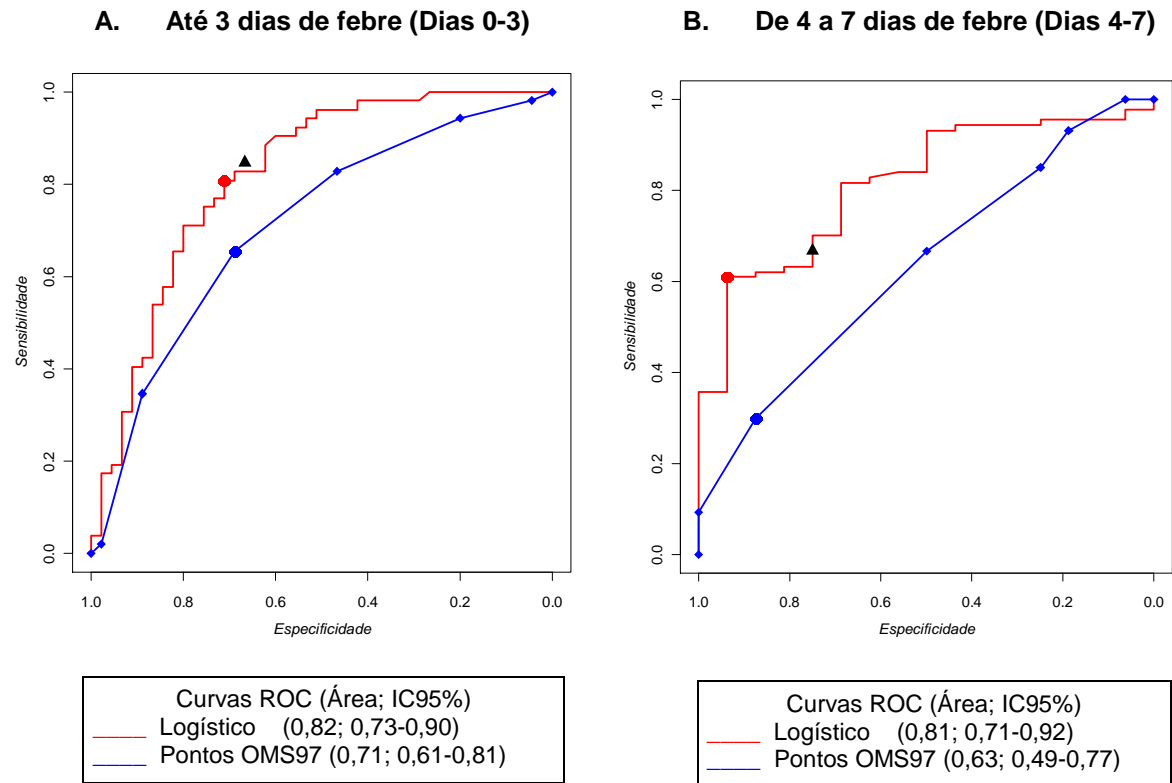


Figura 2. Curvas *receiver-operating characteristic* (ROC) dos modelos logísticos com dados clínicos e laboratoriais (Logístico) e dos critérios para dengue provável da Organização Mundial de Saúde (Pontos OMS97) para pacientes avaliados de 0 a 3 (Dias 0-3) e de 4 a 7 (Dias 4-7) dias após o início da febre. Sensibilidade e especificidade nos valores de corte com acurácia máxima nos modelos Logístico (●), Pontos OMS97 (●) e modelo contendo somente dados clínicos (▲).

BIBLIOGRAFIA (Artigo 2)

Binh PT, Matheus S, Huong VT, Deparis X, Marechal V. Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol* 2009 Aug; 45(4): 276-80.

Blacksell SD, Doust JA, Newton PN, Peacock SJ, Day NP, Dondorp AM. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM antibodies during acute infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 Aug; 100(8): 775-84.

Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *J Clin Virol* 2006 Feb; 35(2): 147-53.

Chuansumrit A, Chaiyaratana W, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. The use of dengue nonstructural protein 1 antigen for the early diagnosis during the febrile stage in patients with dengue infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Jan; 27(1): 43-8.

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988 Sep; 44(3): 837-45.

Deparis X, Murgue B, Roche C, Cassar O, Chungue E. Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97--description and analysis in a prospective study. *Trop Med Int Health* 1998 Nov; 3(11): 859-65.

Diaz FA, Martinez RA, Villar LA. [Clinical criteria to diagnose dengue in its early stages]. *Biomedica* 2006 Mar; 26(1): 22-30.

Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Perez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R, et al. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol* 1990 Apr; 131(4): 693-701.

dos Santos FB, Araújo ESM, Faria NRC, Sampaio SA, Lima MRQ, Santos JB et al. Reemergence of dengue virus type 2 (Genotype III) in Rio de Janeiro: Implications for increased incidence of severe and fatal cases. In: First Pan American Dengue Research Network Meeting; 2008 Jul 22-25; Recife, Brasil. *Virus Reviews and Research* 2008 13: 92.

Gregory CJ, Santiago LM, Arguello DF, Hunsperger E, Tomashek KM. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010 May; 82(5): 922-9.

Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 1981 Apr; 94 (4 Pt 2):557-92.

Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998 Jul; 11(3): 480-96.

Guzman A, Isturiz RE. Update on the global spread of dengue. *Int J Antimicrob Agents* 2010 Nov; 36(Suppl 1):S40-2. Epub 2010 Sep 15.

Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, Ty Hang VT, Sekaran SD, Kroeger A, et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* [periódicos na Internet] 2010 Aug [acesso em 22 set 2010];4(8):e811. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000811>

Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* 2002 Aug 30; 21(16): 2409-19.

Kapoor HK, Bhai S, John M, Xavier J. Ocular manifestations of dengue fever in an East Indian epidemic. *Can J Ophthalmol*. 2006 Dec; 41(6):741-6.

Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AH, Chem YK, Mohamad M, et al. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J* 2007 Jul; 48(7): 669-73.

Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992 Mar; 30(3): 545-51.

Lauritsen JM, Bruus M. EpiData (version 3.1). A comprehensive tool for validated entry and documentation of data. Odense, Denmark: The EpiData Association; 2004.

Lima VL, Figueiredo LT, Correa FH, Leite OF, Rangel O, Vido AA, et al. Dengue fever: a post-epidemic sero-epidemiological survey in an urban area setting at a northwestern county of Sao Paulo State, Brazil. *Rev Saude Publica* 1999 Dec; 33(6): 566-74.

Low JG, Ooi EE, Tolfvenstam T, Leo YS, Hibberd ML, Ng LC, et al. Early Dengue infection and outcome study (EDEN) - study design and preliminary findings. *Ann Acad Med Singapore* 2006 Nov; 35(11): 783-9.

Martinez-Vega RA, Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. [Low concordance between early clinical suspicion of dengue and its serological confirmation]. *Rev Med Chil* 2006 Sep; 134(9): 1153-60.

McBride WJ, Mullner H, LaBrooy JT, Wronski I. The 1993 dengue 2 epidemic in Charters Towers, North Queensland: clinical features and public health impact. *Epidemiol Infect* 1998 Aug; 121(1): 151-6.

Ministério da Saúde (Brasil). Dengue: diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Nga TT, Thai KT, Phuong HL, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Evaluation of two rapid immunochromatographic assays for diagnosis of dengue among Vietnamese febrile patients. *Clin Vaccine Immunol* 2007 Jun; 14(6): 799-801.

Nogueira RM, de Araujo JM, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. *Rev Panam Salud Publica* 2007 Nov; 22(5): 358-63.

Nunes-Araujo FR, Ferreira MS, Nishioka SD. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003 Jun; 97(4): 415-9.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 1997.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition. Geneva: WHO; 2009.

Passos SR, Bedoya SJ, Hokerberg YH, Maia SC, Georg I, Nogueira RM, et al. Clinical and laboratory signs as dengue markers during an outbreak in Rio de Janeiro. *Infection* 2008 Dec; 36(6): 570-4.

Phuong HL, Vriesa PJd, Thai KTD, Nga TTT, Hung LQ, Giao PT, et al. Dengue Virus Infections in Viet Nam: Tip of the Iceberg. *Dengue Bulletin* 2006; 30: 15-25.

Ploner M, Dunkler D, Southworth H, Heinze G. Logistf: Firth's bias reduced logistic regression. R package version 1.10 [software disponível na Internet]; 2010 [acesso em 17 ago 2010]. Disponível em: <http://CRAN.R-project.org/package=logistf>

Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health* 2008 Nov; 13(11): 1328-40.

R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [software disponível na Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2010. Disponível em: <http://www.R-project.org>

Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. Display and analyze ROC curves: Tools for visualizing, smoothing and comparing receiver-operating characteristic (ROC curves). (Partial) area under the curve (AUC) can be compared with statistical tests based on U-statistics or bootstrap. Confidence intervals can be computed for (p)AUC or ROC curves. R package version 1.3.2. [software disponível na Internet]; 2010 [acesso em 30 ago 2010]. Disponível em: <http://CRAN.R-project.org/package=pROC>

Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, A-Nuegoonpipat A, Chanama S, Wibulwattanakij S, Pattanakul K, et al. Specific IgM and IgG responses in primary and secondary dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Epidemiol Infect* 2006 Aug; 134(4): 820-5.

Seet RC, Quek AM, Lim EC. Symptoms and risk factors of ocular complications following dengue infection. *J Clin Virol*. 2007 Feb; 38(2):101-5.

Shu PY, Yang CF, Kao JF, Su CL, Chang SF, Lin CC, et al. Application of the dengue virus NS1 antigen rapid test for on-site detection of imported dengue cases at airports. *Clin Vaccine Immunol* 2009 Apr; 16(4): 589-91.

SPSS for Windows. Rel. 17.0.1. Chicago: SPSS Inc.; 2008.

Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988 Jun 3; 240(4857): 1285-93.

Tanner L, Schreiber M, Low JG, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Negl Trop Dis* [periódicos na Internet] 2008 [acesso em 20 mar 2009]; 2(3): e196. Disponível em: <http://dx.plos.org/10.1371%2Fjournal.pntd.0000196>

Teixeira MG, Costa Mda C, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009 25 (Suppl 1): S7-18.

Teoh SCB, Chan DPL, Nah GKM, Rajagopalan R, Laude A, Ang BSP et al. A re-look at ocular complications in dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Dengue Bull* 2006; 30:184-93.

Vasconcelos PF, Lima JW, da Rosa AP, Timbo MJ, da Rosa ES, Lima HR, et al. Dengue epidemic in Fortaleza, Ceara: randomized seroepidemiologic survey. *Rev Saude Publica* 1998 Oct; 32(5): 447-54.

Zainah S, Wahab AH, Mariam M, Fauziah MK, Khairul AH, Roslina I, et al. Performance of a commercial rapid dengue NS1 antigen immunochromatography test with reference to dengue NS1 antigen-capture ELISA. *J Virol Methods* 2009 Feb; 155(2): 157-60.

Zaki SA, Shanbag P. Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study. *Infection* 2010 Aug; 38(4): 285-91.

6. CONCLUSÕES

A qualificação da intensidade dos sintomas referidos pelos pacientes na consulta clínica apresentou índices de concordância substanciais (κ ponderado $>0,6$) quando estes foram registrados simultaneamente por dois observadores independentes na mesma consulta.

Exantema, palidez, linfonomegalia e hiperemia conjuntival, sinais com freqüências maiores que 15%, apresentaram concordâncias substanciais ($\kappa > 0,6$) entre observadores independentes. Para desidratação e hiperemia de orofaringe os limites do intervalo de confiança de 95% do κ incluíram valores classificados como regulares.

A classificação dos sinais físicos em graus de intensidade/extensão/gravidade não pode ser avaliada quanto à concordância porque a maioria destes sinais esteve ausente, ou presente exclusivamente em grau leve.

Foram identificadas características clínicas e laboratoriais associadas ao diagnóstico de dengue entre pacientes com uma doença febril aguda que se apresentaram em até três dias e de quatro a sete dias após o início da febre. Os resultados sugerem que há diferenças na acurácia diagnóstica das variáveis clínicas e laboratoriais segundo o tempo de evolução da doença.

No subgrupo avaliado em até três dias do início da febre, foram preditivos de dengue: linfonomegalias, exantema, hiperemia conjuntival e alteração do paladar. Na análise de regressão múltipla incluindo dados laboratoriais, hiperemia conjuntival e leucometria foram as variáveis mais discriminantes. O modelo preditivo com essas duas variáveis apresentou uma área sob a curva ROC de 0,82, com sensibilidade de 83% e especificidade de 71% no melhor valor de corte. Para o mesmo subgrupo, os critérios de definição de caso suspeito da OMS apresentaram uma área sob a curva ROC de 0,71, sendo significativamente inferior do que a do modelo logístico proposto ($p < 0,05$).

Para pacientes avaliados de quatro a sete dias após o início da febre, mialgia, lombalgia, vômitos, alteração do paladar, exantema, hiperemia conjuntival e petéquias foram mais frequentes entre pacientes com dengue. Neste grupo, as petéquias apresentaram sensibilidade de 28% e especificidade de 100%. Quando se analisaram essas variáveis em conjunto, exantema e contagem de plaquetas foram as variáveis que apresentaram validade preditiva independente. Um modelo preditivo

com essas duas variáveis apresentou uma área sob a curva ROC de 0,83, com 71% de sensibilidade e 87,5% de especificidade para o melhor valor de corte. Para este mesmo subgrupo, os critérios de definição de caso suspeito da OMS tiveram acurácia inferior à do modelo logístico, com uma área sob a curva ROC de 0,63 ($p < 0,05$).

Embora a combinação de dados clínicos e laboratoriais tenha proporcionado uma acurácia diagnóstica melhor do que aquela obtida por estes mesmos dados isoladamente, os modelos estimados apresentaram acurácia apenas moderada. Neste sentido, nenhum dos modelos foi suficientemente sensível para permitir descartar o diagnóstico de dengue com segurança. Por conseguinte, em áreas endêmicas para dengue, recomenda-se acompanhar com reavaliações periódicas, a cada 48 horas e por ocasião da defervescência, todo paciente com uma doença febril inespecífica. Esta medida visa a garantir a instituição oportuna de medidas de suporte clínico para pacientes que evoluam com sinais de gravidade.

Considerando que os modelos obtidos apresentaram desempenho diagnóstico melhor do que os critérios da OMS para notificação de casos suspeitos, os resultados do presente estudo são potencialmente úteis para a vigilância epidemiológica.

Esforços adicionais devem ser empreendidos para validar estes achados em outros períodos e locais. Se validados, estes resultados podem constituir novos critérios para o diagnóstico de casos suspeitos e permitir estimativas mais acuradas da magnitude da doença.

A continuidade do registro sistemático dos dados clínicos e laboratoriais de pacientes com doenças febris atendidos no Ambulatório-sentinela de Doenças Febris Agudas do IPEC deve permitir validar, refutar ou complementar os achados do presente estudo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo visa relatar, a partir da experiência vivida ao longo desses quase quatro anos em que desenvolvemos este trabalho, algumas iniciativas que não geraram os resultados esperados e discutir algumas limitações que possam ser evitadas em estudos futuros. O objetivo é fornecer sugestões que possam ser úteis para o aprimoramento das atividades ora desenvolvidas neste tema.

Alguns métodos de análise foram pensados e testados antes de chegar ao que foi apresentado no artigo final. Considerando a grande quantidade de sinais e sintomas a serem testados e a provável correlação entre eles, propôs-se inicialmente a realização de uma análise multivariada do tipo componentes principais. Sua finalidade era identificar um conjunto menor de variáveis capaz de representar os dados com mínima perda de informação (retendo a maior parte de sua variância). Essas variáveis não correlacionadas (os componentes principais) seriam então utilizadas como covariáveis no modelo logístico tendo como desfecho o diagnóstico de dengue.

As análises de componentes principais não apresentaram resultados satisfatórios. De um modo geral, as correlações lineares entre as variáveis foram baixas e uma proporção relativamente pequena da variância total dos sintomas foi explicada pelos componentes (menos de 60% com seis componentes). Embora alguns conjuntos de variáveis (sintomas) que se suspeitava correlacionados (como mialgia, artralgia e lombalgia) pudessem ser identificados mais claramente em um componente, outros sintomas não apresentaram cargas altas em nenhum dos componentes principais. Além disso, algumas análises exploratórias sugeriam que as variáveis originais eram mais associadas ao diagnóstico do que os componentes, que agrupavam os dados em categorias mais genéricas.

O fato de nosso estudo utilizar dados ordinais com apenas quatro categorias em vez de dados contínuos pode explicar em parte os resultados insatisfatórios. Outras técnicas de análise multivariada para dados dicotômicos (análise de correspondência) e ordinais (análise de correspondência múltipla) foram avaliadas. Porém, estas técnicas não se mostraram adequadas para a proposta inicial de

mineração de dados e utilização posterior em análise de regressão logística múltipla, sendo técnicas mais utilizadas para análises descritivas e representações gráficas.

Esses resultados mudaram os rumos das análises que passaram a seguir o procedimento tradicionalmente utilizado na seleção de variáveis para inclusão em modelos de regressão múltipla, o qual consiste em testar a associação entre cada covariável e o desfecho em análises exploratórias simples. No intuito de explorar melhor os resultados e utilizar métodos de análise classicamente utilizados na avaliação de testes diagnósticos, optamos então por realizar também análises de curvas ROC dos modelos logísticos.

As principais limitações do presente trabalho estão relacionadas às perdas por resultados indeterminados em pacientes que não compareceram para coleta da segunda amostra. Este tipo de perda não só reduziu consideravelmente o número de pacientes do estudo, como também pode ter comprometido a representatividade da amostra em relação à população inicialmente incluída. Embora este seja um problema comum em estudos com pacientes ambulatoriais, acreditamos que todos os esforços devem ser empregados para minimizá-lo. Uma alternativa para estudos futuros seria a captação prioritária de pacientes do bairro de Manguinhos, com coleta domiciliar da segunda amostra.

Para identificar características clínicas e laboratoriais válidas para o diagnóstico de dengue, estratificamos nossa amostra segundo o tempo de febre na apresentação clínica. Isso foi um diferencial positivo no estudo, considerando que a variação dessas manifestações ao longo do curso da doença é apreciada por muitos autores. Contudo, essa estratificação foi também uma opção necessária, visto que a exclusão dos indivíduos com diagnóstico indeterminado provocou diferenças consideráveis nas proporções de positivos para dengue em cada subgrupo (Dias0-3 e Dias4-7).

É possível que o tempo de doença interfira também na confiabilidade das informações clínicas, porém o estudo de confiabilidade não foi planejado para testar essa hipótese e o número de pacientes incluídos não seria suficiente para tal.

O padrão de referência utilizado no diagnóstico do dengue poderia ser aprimorado pela realização de ensaios imunoenzimáticos quantitativos para IgM e IgG em todos os pacientes do ambulatório de DFA. Tal medida aumentaria a acurácia do padrão de referência, reduzindo o risco de falso-negativos nos pacientes

com infecções secundárias. Além disso, permitiria a classificação das infecções agudas em primárias e secundárias.

A ausência de diagnóstico etiológico das outras doenças febris constituiu outra limitação do nosso trabalho. Acreditamos que a incorporação de outros métodos laboratoriais ao rol de exames realizados rotineiramente nos pacientes do ambulatório de DFA é uma medida fundamental para a vigilância. Contribui também para qualificar os resultados das pesquisas, na medida em que permite uma melhor descrição dos diagnósticos diferenciais mais comuns em nosso meio.

Com o objetivo de tornar mais simples e uniforme sua aplicação, o questionário poderia ser reformulado, com inclusão no mesmo de todas as perguntas e opções de resposta, o que tornaria dispensável a consulta ao manual sobre as definições das categorias de cada variável. O manual de preenchimento passaria a conter apenas orientações gerais sobre a aplicação do questionário e a realização do exame físico. Também deve ser considerada a simplificação da coleta dos sinais e sintomas, avaliando-se para cada um deles o custo-benefício de coletar o dado como ordinal ou dicotômico, visto que para a maioria das análises estatísticas utilizaram-se dados dicotômicos. A redução do número de dados clínicos coletados pode também ser considerada.

No futuro, a adaptação do formulário de coleta de dados clínicos para uma forma reduzida e sua inclusão no prontuário eletrônico para todas as consultas do ambulatório de DFA podem evitar perdas de informação por não-preenchimento do formulário. Um banco de dados relativo a estes atendimentos poderia ser atualizado continuamente mediante a vinculação dos dados clínicos e laboratoriais no sistema de prontuário eletrônico, produzindo maior eficiência no armazenamento e na recuperação dessas informações.

Por fim, a análise contínua desses dados pode constituir-se em importante ferramenta para a vigilância, possibilitando a detecção de mudanças temporais na frequência relativa das doenças e síndromes clínicas que possam gerar alertas precoces sobre doenças emergentes ou epidemias. Além disso, um maior volume de dados coletados de modo uniforme e permanente deve permitir ampliar e qualificar as pesquisas sobre o diagnóstico diferencial das doenças febris.

BIBLIOGRAFIA (INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA)

Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 2007 May; 96(5): 644-7.

Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *Bmj* 1994 Jul 16; 309(6948): 188.

Archibald LK, Reller LB. Clinical microbiology in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2001 Mar-Apr; 7(2): 302-5.

Ataman SL, Cooper R, Rotimi C, McGee D, Osotimehin B, Kadiri S, et al. Standardization of blood pressure measurement in an international comparative study. *J Clin Epidemiol* 1996 Aug; 49(8): 869-77.

Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005 Dec; 73(6): 1059-62.

Blacksell SD, Doust JA, Newton PN, Peacock SJ, Day NP, Dondorp AM. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of rapid immunochromatographic assays for the detection of dengue virus IgM antibodies during acute infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 Aug; 100(8): 775-84.

Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992 Jun; 304: 1491-4.

Bressan CS. Estudo das Características das principais Doenças Febris Agudas atendidas em serviço de referência do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas; 2010.

Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993 May; 46(5): 423-9.

Chan SF, Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. Three methods to construct predictive models using logistic regression and likelihood ratios to facilitate adjustment for pretest probability give similar results. *J Clin Epidemiol* 2008 Jan; 61(1): 52-63.

Chanama S, Anantapreecha S, A An, Sa-gnasang A, Kurane I, Sawanpanyalert P. Analysis of specific IgM responses in secondary dengue virus infections: levels and positive rates in comparison with primary infections. *J Clin Virol* 2004 Nov; 31(3): 185-9.

Chuansumrit A, Chaiyaratana W, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. The use of dengue nonstructural protein 1 antigen for the early diagnosis during the febrile stage in patients with dengue infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Jan; 27(1): 43-8.

Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(6): 551-8.

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 10.

Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 1968 Oct; 70(4): 213-20.

Cordeiro MT, Braga-Neto U, Nogueira RM, Marques ET, Jr. Reliable classifier to differentiate primary and secondary acute dengue infection based on IgG ELISA. *PLoS One* [periódicos na Internet] 2009 [acesso em 18 sep 2009];4(4): e4945. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0004945>

Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010 Apr; 340: c1594. doi:10.1136/bmj.c1594

Crump JA, Youssef FG, Luby SP, Wasfy MO, Rangel JM, Taalat M, et al. Estimating the incidence of typhoid fever and other febrile illnesses in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2003 May; 9(5): 539-44.

de Souza VA, Tateno AF, Oliveira RR, Domingues RB, Araujo ES, Kuster GW, et al. Sensitivity and specificity of three ELISA-based assays for discriminating primary from secondary acute dengue virus infection. *J Clin Virol* 2007 Jul; 39(3): 230-3.

Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Perez JG, Pinheiro F, Schatzmayr HG, Bailey R, et al. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol* 1990 Apr; 131(4): 693-701.

dos Santos FB, Araújo ESM, Faria NRC, Sampaio SA, Lima MRQ, Santos JB et al. Reemergence of dengue virus type 2 (Genotype III) in Rio de Janeiro: Implications for increased incidence of severe and fatal cases. In: First Pan American Dengue Research Network Meeting; 2008 jul 22-25; Recife, Brasil. *Virus Reviews and Research* 2008; 13:92.

Dussart P, Labeau B, Lagathu G, Louis P, Nunes MR, Rodrigues SG, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. *Clin Vaccine Immunol* 2006 Nov; 13(11): 1185-9.

Dutra NR, de Paula MB, de Oliveira MD, de Oliveira LL, De Paula SO. The laboratorial diagnosis of dengue: applications and implications. *J Glob Infect Dis* 2009 Jan; 1(1): 38-44.

Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990 43(6): 543-9.

Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003 Jul; 29(7): 1043-51.

Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003 Nov; 56(11): 1129-35.

- Gorelick MH, Yen K. The kappa statistic was representative of empirically observed inter-rater agreement for physical findings. *J Clin Epidemiol* 2006 Aug; 59(8): 859-61.
- Gow RM, Barrowman NJ, Laib L, Moher D. A review of five cardiology journals found that observer variability of measured variables was infrequently reported. *J Clin Epidemiol* 2008 Apr; 61(4): 394-401.
- Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 2000 May 30; 45(1-2): 23-41.
- Gubler DJ. Dengue in the United States, 1981. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 1983 Feb; 32(1): 23SS-26SS.
- Gubler DJ, Kuno G, Sather GE, Velez M, Oliver A. Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1984 Jan; 33(1): 158-65.
- Gubler DJ. Surveillance for dengue and dengue hemorrhagic fever. *Bull Pan Am Health Organ* 1989 23(4): 397-404.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998 Jul; 11(3): 480-96.
- Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 2002 Feb; 10(2): 100-3.
- Guggenmoos-Holzmann I. The meaning of kappa: probabilistic concepts of reliability and validity revisited. *J Clin Epidemiol* 1996 Jul; 49(7): 775-82.
- Guzmán MG, Kouri G. Dengue diagnosis: advances and challenges. *Int J Infect Dis* 2004; 8:69–80.
- Guzman A, Isturiz RE. Update on the global spread of dengue. *Int J Antimicrob Agents* 2010 Nov; 36(Suppl 1):S40-2. Epub 2010 Sep 15.
- Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007 Nov; 370(9559): 1644-52.
- Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* 2002 Aug 30; 21(16): 2409-19.
- Hoehler FK. Bias and prevalence effects on kappa viewed in terms of sensitivity and specificity. *J Clin Epidemiol* 2000 May; 53(5): 499-503.
- Igarashi A. Isolation of a Singh's *Aedes albopictus* cell clone sensitive to Dengue and Chikungunya viruses. *J Gen Virol* 1978 Sep; 40(3): 531-44.
- Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ* 2002 Mar 16; 324(7338): 669-71.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me

in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama* 1994 Mar 2; 271(9): 703-7.

Janssens AC, Deng Y, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Habbema JD, Steyerberg EW. A new logistic regression approach for the evaluation of diagnostic test results. *Med Decis Making* 2005 Mar-Apr; 25(2): 168-77.

Knottnerus JA, van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002 Feb 23; 324(7335): 477-80.

Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J Clin Epidemiol* 2003 Nov; 56(11): 1118-28.

Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 1989 67(4): 375-80.

Kumarasamy V, Chua SK, Hassan Z, Wahab AH, Chem YK, Mohamad M, et al. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J* 2007 Jul; 48(7): 669-73.

Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992 Mar; 30(3): 545-51.

Lapphra K, Sangcharaswichai A, Chokephaibulkit K, Tiengrim S, Piriyaakarnsakul W, Chakorn T, et al. Evaluation of an NS1 antigen detection for diagnosis of acute dengue infection in patients with acute febrile illness. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 Apr; 60(4): 387-91.

Last JM. *A dictionary of epidemiology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Laue T, Emmerich P, Schmitz H. Detection of dengue virus RNA in patients after primary or secondary dengue infection by using the TaqMan automated amplification system. *J Clin Microbiol* 1999 Aug; 37(8): 2543-7.

Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med* 2008 Dec 16; 149(12): 889-97.

Leeflang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009 Jan; 62(1): 5-12.

Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *Jama* 1999 Sep 15; 282(11): 1061-6.

Lima VL, Figueiredo LT, Correa FH, Leite OF, Rangel O, Vido AA, et al. [Dengue fever: a post-epidemic sero-epidemiological survey in an urban area setting at a

northwestern county of Sao Paulo State, Brazil]. *Rev Saude Publica* 1999 Dec; 33(6): 566-74.

Lopez-Correa RH, Cline BL, Ramirez-Ronda C, Bermudez R, Sather GE, Kuno G. Dengue fever with hemorrhagic manifestations: a report of three cases from Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg* 1978 Nov; 27(6): 1216-24.

Martinez-Vega RA, Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. [Low concordance between early clinical suspicion of dengue and its serological confirmation]. *Rev Med Chil* 2006 Sep; 134(9): 1153-60.

Marzochi KB. [Dengue-clinical classification]. *Cad Saude Publica* 1991 Jul-Sep; 7(3): 409-15.

Marzochi KB. Dengue endêmico: o desafio das estratégias de vigilância. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004 Sep-Oct; 37(5): 413-5.

McAlister FA, Straus SE, Sackett DL. Why we need large, simple studies of the clinical examination: the problem and a proposed solution. CARE-COAD1 group. Clinical Assessment of the Reliability of the Examination-Chronic Obstructive Airways Disease Group. *Lancet* 1999 Nov 13; 354(9191): 1721-4.

McBride WJ. Evaluation of dengue NS1 test kits for the diagnosis of dengue fever. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009 May; 64(1): 31-6.

Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002 Sep 3; 137(5 Part 1): 305-12.

Ministério da Saúde (Brasil). Dengue: diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Ministério da Saúde (Brasil). Dengue: Casos no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [documentos na Internet]; 2010a [acesso em 12 set 2010]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31131

Ministério da Saúde (Brasil). NOTA TÉCNICA CGPNCD/DEVEP/SVS/MS Assunto: Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima / Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica [documentos na Internet]; 2010b. [acesso em 12 set 2010]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_denv_5_revisada_23_08_2010.pdf

Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer* 2005 Mar 14; 92(5): 955-60.

Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Ann Intern Med* 2002 Oct 1; 137(7): 598-602.

Nga TT, Thai KT, Phuong HL, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Evaluation of two rapid immunochromatographic assays for diagnosis of dengue among Vietnamese febrile patients. *Clin Vaccine Immunol* 2007 Jun; 14(6): 799-801.

Nogueira RM, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Farias MF, Farias Filho JD. Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1988 Apr-Jun; 83(2): 219-25.

Nogueira RM, Miagostovich MP, Lampe E, Souza RW, Zagne SM, Schatzmayr HG. Dengue epidemic in the stage of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: co-circulation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. *Epidemiol Infect* 1993 Aug; 111(1): 163-70.

Nogueira RM, Miagostovich MP, de Filippis AM, Pereira MA, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001 Oct; 96(7): 925-6.

Nogueira RM, de Araujo JM, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. *Rev Panam Salud Publica* 2007 Nov; 22(5): 358-63.

Nunes-Araujo FR, Ferreira MS, Nishioka SD. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003 Jun; 97(4): 415-9.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 1997.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Strengthening Implementation of the Global Strategy for Dengue Fever/ Dengue Haemorrhagic Fever Prevention and Control Report of the Informal Consultation; 1999 18-20 Oct; Geneva, Switzerland. Geneva: WHO; 2000.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Dengue diagnostics: proceedings of a joint TDR/WHO and PDVI workshop; 2004 4-6 Oct; Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization on behalf of the Special Training Programme for Research and training in Tropical Diseases; 2005.

OMS (Organização Mundial de Saúde). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition. Geneva: WHO; 2009.

Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. [Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1983 Jan-Feb; 25(1): 53-4.

Passos SR, Bedoya SJ, Hokerberg YH, Maia SC, Georg I, Nogueira RM, et al. Clinical and laboratory signs as dengue markers during an outbreak in Rio de Janeiro. *Infection* 2008 Dec; 36(6): 570-4.

Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese

children: is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg* 2004 Feb; 70(2): 172-9.

Phuong HL, Vriese PJd, Thai KTD, Nga TTT, Hung LQ, Giao PT, et al. Dengue Virus Infections in Viet Nam: Tip of the Iceberg. *Dengue Bulletin* 2006; 30: 15-25.

Phuong HL, Thai KT, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, et al. Detection of dengue nonstructural 1 (NS1) protein in Vietnamese patients with fever. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009 Apr; 63(4): 372-8.

Pinheiro FP. Dengue in the Americas. 1980-1987. *Epidemiol Bull* 1989 10(1): 1-8.

Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health* 2008 Nov; 13(11): 1328-40.

Ramirez AH, Moros Z, Comach G, Zambrano J, Bravo L, Pinto B, et al. Evaluation of dengue NS1 antigen detection tests with acute sera from patients infected with dengue virus in Venezuela. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009 Nov; 65(3): 247-53.

Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998 Sep 19; 352(9132): 971-7.

Ross TM. Denguevirus. *Clin Lab Med* 2010; 30:149-60.

Ruttimann UE. Statistical approaches to development and validation of predictive instruments. *Crit Care Clin* 1994 Jan; 10(1): 19-35.

Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002 Aug 15; 347(7): 505-16.

Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, A-Nuegoonpipat A, Chanama S, Wibulwattanakij S, Pattanakul K, et al. Specific IgM and IgG responses in primary and secondary dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Epidemiol Infect* 2006 Aug; 134(4): 820-5.

Sackett DL, Haynes BR, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1991.

Sackett DL, Rennie D. The science of the art of the clinical examination. *JAMA* 1992; 267: 2650–52.

Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002 Mar 2; 324(7336): 539-41.

Schatzmayr HG. Dengue situation in Brazil by year 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000 95 Suppl 1: 179-81.

Secretaria de Saúde e Defesa Civil do Estado do Rio de Janeiro (SESDEC -RJ) Distribuição de casos e óbitos por dengue hemorrágico e outras formas. Estado do Rio de Janeiro de 1990 a 2008. Dados atualizados em 15 Out 2008. Rio de Janeiro: SESDEC-RJ; 2008

Shu PY, Yang CF, Kao JF, Su CL, Chang SF, Lin CC, et al. Application of the dengue virus NS1 antigen rapid test for on-site detection of imported dengue cases at airports. *Clin Vaccine Immunol* 2009 Apr; 16(4): 589-91.

Tanner L, Schreiber M, Low JG, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Negl Trop Dis* 2008 2(3): e196.

Teixeira MG, Costa Mda C, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009 25 Suppl 1: S7-18.

Vasconcelos PF, Lima JW, da Rosa AP, Timbo MJ, da Rosa ES, Lima HR, et al. [Dengue epidemic in Fortaleza, Ceara: randomized seroepidemiologic survey]. *Rev Saude Publica* 1998 Oct; 32(5): 447-54.

Vaughn D. Immunological responses to dengue infections. In: *Dengue diagnostics: proceedings of a joint TDR/WHO and PDVI workshop; 2004 4-6 Oct; Geneva, Switzerland*. Geneva: World Health Organization on behalf of the Special Training Programme for Research and training in Tropical Diseases. p. 16-18; 2005.

Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004 Feb 3; 140(3): 189-202.

Zaki SA, Shanbag P. Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study. *Infection* 2010 Aug; 38(4): 285-91.

Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993 Apr; 39(4): 561-77.

ANEXOS



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 006/2008

Protocolo 0066.0.009.000-07

1. Identificação:

Título do Projeto: "Acurácia de Dados Clínicos para o Diagnóstico de Dengue: Proposição de um Escore Através da Análise de Componentes Principais".

Pesquisador Responsável: Doutoranda Regina Paiva Dumas.

Orientadora: Sonia Regina Lambert Passos.

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 10/12/2007.

2. Sumário:

Trata-se de um estudo seccional de acurácia diagnóstica de parâmetros clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de dengue. Os padrões de referência para o diagnóstico de dengue serão os exames de sorologia (IgM) e isolamento viral. Os pacientes adultos, atendidos com história de febre de duração inferior a 7 dias, realizarão exames clínicos e laboratoriais inespecíficos antes e de maneira independente e mascarada em relação aos exames de referência. Serão estudadas a confiabilidade dos dados de anamnese e exame físico e a validade de critérios para o diagnóstico de dengue. A população do estudo é compreendida por indivíduos de 18 anos ou mais, de ambos os sexos, que procuram o serviço de saúde devido a uma síndrome febril aguda. A captação dos indivíduos ocorrerá no ambulatório-sentinel de doenças febris agudas (DFA) do IPEC e na emergência do Hospital Municipal Lourenço Jorge (HMLJ). Deverão participar deste projeto um número mínimo de 245 pacientes em cada grupo (dengue confirmado e não-dengue confirmado).

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. O presente trabalho constitui-se num subprojeto metodológico do projeto "Detecção de Formas não usuais de Dengue a Partir da Vigilância de Síndromes Febris Agudas", já em fase inicial de execução, sob a coordenação geral das Dras. Patrícia Brasil e Sonia Lambert, com orçamento aprovado pelo PDTSP e CNPq.

4. Diligências:

Não houve.

5. Parecer: APROVADO com recomendação:

Considerando-se que a pesquisadora responsável é Regina Paiva Dumas, o seu nome e telefone deverão constar do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (pg.12).

Data: 18 de janeiro de 2008.

Assinatura do Coordenador:

Lia Camillo Coura
 Dr.^a Lia Camillo Coura
 Coordenadora do Comitê
 de Ética em Pesquisa
 IPEC / FIOCRUZ



FIOCRUZ

Código/BE

Nome

Observador

- 1 Patricia 4 Rodrigo
 2 Clarisse 5 Edwiges
 3 Carolina 6 outro

- 1 A
 2 B

Cod



Ambulatório Sentinela de Doenças Febris Agudas / Dengue (IPEC-Fiocruz)

Data de Nascimento

Cor

- 1 Branca 3 Amarelo

Grau de Instrução

- 1 Analfabeto 5 2º Grau Completo
 2 1º Grau Incompleto 6 3º Grau Incompleto

Nat

Sexo

- 1 M 2 F

- 2 Preta 4 Parda

- 5 Indíg

- 3 1º Grau Completo 7 3º Grau Completo

- 4 2º Grau Incompleto 9 SD

Nome da Mãe

Endereço Residência

Bairro

Tempo de residência
(em anos)

Cidade

Estado

Localidade

- 1 Rural 2 Urbana

Telefone

Telefone contato

Ocupação

Bairro de Trabalho

Dados epidemiológicos (últimos 30 dias)

Viagem Recente

- 1 Sim 2 Não

Local

Data da viagem

Casos semelhantes

- 1 Sim 2 Não

Casa

- 1 Sim 2 Não

Vizinho

- 1 Sim 2 Não

Trabalho

- 1 Sim 2 Não

Exposição Enchente

- 1 Sim 2 Não

Limpeza de locais c/ ratos

- 1 Sim 2 Não

Contato com aves

- 1 Sim 2 Não

Entrada em vala negra

- 1 Sim 2 Não

Área de Malária
Último 3 meses

- 1 Sim 2 Não

Ingestão de peixe cru

- 1 Sim 2 Não

Entrada em cavernas

- 1 Sim 2 Não

Contato c/carrapatos

- 1 Sim 2 Não

Ingestão de leite cru

- 1 Sim 2 Não

Limpeza de Esgotos/Fossa

- 1 Sim 2 Não

Contato com animais doentes

- 1 Sim 2 Não

Ingestão de Açai

- 1 Sim 2 Não

Limpeza de caixa D'água

- 1 Sim 2 Não

Contato com Caramujo

- 1 Sim 2 Não

Abastecimento de água:

- 1 Rede geral 2 Poço/Nascente
 3 Outra

Tratamento da água de beber:

- 1 não 2 clora/filtra/ferve
 3 água mineral

Hemotransfusão

- 1 Sim 2 Não

0404030034

Cod

Contato c/ carcaça

Gestante

Histórico de Dengue anterior

1 Sim 2 Não

Ano

placenta de animais

1 Sim 2 Não

1 Sim 2 Não

Picada de Inseto Inseto

1 Sim 2 Não

Vacina febre amarela (Ultimos 10 anos)

1 Sim 2 Não

Vacina rubéola

1 Sim 2 Não

Comorbidades:

Diabetes Mellitus

1 Sim 2 Não

Rinite

1 Sim 2 Não

DPOC

1 Sim 2 Não

Uso de alcool

1 Sim 2 Não

Hipertensão Arterial

1 Sim 2 Não

Uso de tabaco

1 Sim 2 Não

Asma Bronquica

1 Sim 2 Não

Anemia falciforme

1 Sim 2 Não

Dç imunossupressoras

1 Sim 2 Não

Tx de órgãos/MO

1 Sim 2 Não

Uso de medicamentos

1 sim 2 nao

Qual medicamento?

1 Analgesicos / antitermicos

2 Anti-inflamatorios nao esteroides

3 Anti-hipertensivos

4 Hipoglicemiantes orais

5 Corticosteroides (sistemicos)

6 Antimicrobianos

7 outros

Drogas ilícitas

1 Sim 2 Não

Qual droga

1 depressores

2 estimulantes

3 alucinogenos

4 multiplas

Uso de drogas injetáveis

1 Sim 2 Não

Queixa Principal

Tabela I (Dados Clínicos)

Data dos Primeiros Sintomas

[Grid for symptoms]

[Grid for dates]

Data do aparecimento da febre

[Grid for dates]

Data do desaparecimento da febre

[Grid for dates]

Maior temperatura aferida

- Options for temperature: (0) ausente, (1) 37,1 -37,5, (2) 37,6 - 38,5, (3) > 38,5, (4) nao aferida

Início

- Options for onset: 1 Subito, 2 Gradual

Evolucao

- Options for evolution: 1 contínua, 2 Intermitente, irregular, 3 Intermitente, vespertina, 4 Intermitente, terça, 5 Intermitente, quarta

Data do primeiro

[Grid for dates]

Data exame

[Grid for dates]

Calafrios

- Options for chills: 0, 1, 2, 3

Cefaléia

- Options for headache: 0, 1, 2, 3

Fotofobia

- Options for photophobia: 0, 1, 2, 3

Dor retrorbital

- Options for retroorbital pain: 0, 1, 2, 3

Dor em orofaringe

- Options for oropharyngeal pain: 0, 1, 2, 3

Rouquidão

- Options for hoarseness: 0, 1, 2, 3

Alteração de Paladar

- Options for taste change: 1 Sim, 2 Não

Qual:

[Grid for taste change details]

Dor de Ouvido

- Options for ear pain: 0, 1, 2, 3

Coriza

- Options for rhinorrhea: 0, 1, 2, 3

Congestão Nasal

- Options for nasal congestion: Sim, Não

Sudorese

- Options for sweating: Sim, Não

--	--	--	--

Prostração <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Mialgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Lombalgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Artralgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Anorexia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3								
Náuseas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Vômitos <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Dor Abdominal <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Colúria <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> Não	Disúria <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> Não								
Diarréia <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="355 696 667 824"> Nº de evacuações / Dia <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table> </td> <td data-bbox="667 696 946 824"> Sangue <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não </td> <td data-bbox="946 696 1236 824"> Muco <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="355 824 1236 952"> Consistência <input type="checkbox"/> 1 Liq <input type="checkbox"/> Liq <input type="checkbox"/> 2 Past. <input type="checkbox"/> Past. </td> </tr> </table>			Nº de evacuações / Dia <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Sangue <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não	Muco <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não	Consistência <input type="checkbox"/> 1 Liq <input type="checkbox"/> Liq <input type="checkbox"/> 2 Past. <input type="checkbox"/> Past.			Dispneia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Nº de evacuações / Dia <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Sangue <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não	Muco <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não								
Consistência <input type="checkbox"/> 1 Liq <input type="checkbox"/> Liq <input type="checkbox"/> 2 Past. <input type="checkbox"/> Past.												
Tosse <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Tosse Produtiva <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="651 1025 946 1176"> Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não </td> <td data-bbox="946 1003 1236 1249"> Epistaxe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3 </td> </tr> </table>		Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Epistaxe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Gengivorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3						
Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Epistaxe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3											
Metrorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hematúria <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hematêmese <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Melena <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não		Prurido <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3							
Hemoptóicos / Hemoptise <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3		Lipotímia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Exantema <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Convulsões <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3								

--	--	--	--

Data do primeiro atendimento

Data 2º Atendimento

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Assinale 0 - Ausente / 1 - Leve / 2 - Moderado / 3 - Grave ou Sim Não, exceto quando a resposta for numérica (Temp ax, PA, etc)

Temp Ax(°c) Temp Ax(°c)

		,				,	
--	--	---	--	--	--	---	--

Freq. cardíaca Freq. cardíaca

--	--	--	--

Freq. Respiratória Freq. Respiratória

--	--	--	--

PA sentada

				/			
--	--	--	--	---	--	--	--

PA deitada

				/			
--	--	--	--	---	--	--	--

PA

				/			
--	--	--	--	---	--	--	--

PA

				/			
--	--	--	--	---	--	--	--

Enchimento capilar lentificado

 1 Sim 1 Sim

 2 Não 2 Não

Pulso filiforme

 1 Sim 1 Sim

 2 Não 2 Não

<p>Extremidades frias</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Hipotensão/Choque</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Dispneia</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Desidratação</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
<p>Palidez cutânea mucosa</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Edemas</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Congestão ocular</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Icterícia</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
<p>Exantema</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Macular</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Maculo-papular</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Vesiculoso</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não
<p>Enantema</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Hiper orofaringe</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Adenomegalias</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Cadeias ganglionares</p> <input type="checkbox"/> 1 cervical <input type="checkbox"/> 2 occipital <input type="checkbox"/> 3 supraclavicular <input type="checkbox"/> 4 axilar <input type="checkbox"/> 5 epitrocLEAR <input type="checkbox"/> 6 inguinal <input type="checkbox"/> 9 NSA
<p>Hemorragias</p> <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	<p>Petéquias</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Púrpura</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	<p>Gengivorragia</p> <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3

--	--	--	--

Hepatomegalia

- 1 Sim 1 Sim
 2 Não 2 Não

Dor percussão lombar unilateral

- 1 Sim 1 Sim
 2 Não 2 Não

Esplenomegalia

- 0 0
 1 1
 2 2
 3 3

Ascite

- 0 0
 1 1
 2 2
 3 3

Dor abdominal à palpação

- 0 0
 1 1
 2 2
 3 3

Rigidez de nuca

- 0 0
 1 1
 2 2
 3 3

Estertores

- 0 Ausente
 1 Unilateral
 2 Unilateral difuso
 3 Bilateral

Roncos

- 0 Ausente
 1 Unilaterlal
 2 Unilateral difuso
 3 Bilateral

Sibilos

- 1 Ausente
 2 Unilaterlal
 3 Unilateral difuso
 4 Bilateral

Sopro Cardíaco

- 0 0
 1 1
 2 2
 3 3

Alterações Radiológicas

- 1 Condensacao alveolar
 2 Infiltrado intersticial
 3 Derrame pleural
 4 Outros
 5 aumento de área cardíaca

Diagnóstico**Diagnóstico Clínico**

- 1 Dengue
 2 Rubéola
 3 Sarampo
 4 Parvovirus B19
 5 Mononucleose
 6 Infec. aguda HIV
 7 Varicela
 8 Citomegalovírus
 9 Enterovírus
 10 Meningococemia
 11 Rickettsioses
 12 Leptospirose
 13 Febre amarela
 14 Hepatites
 15 Malária
 16 Adenovírus
 17 Rinovírus
 18 meningites
 19 Influenza
 20 para-Influenza
 21 USR
 22 Outros

Diagnóstico por Síndromes

- 1 Exantemática
 2 Linfadenogálica
 3 Hemorrágica
 4 Ictérica
 5 Respiratória
 6 Neurológica
 7 Febril
 8 Diarreica
 9 Missing

IgM-1

- 1 Positivo
 2 Negativo

IgG -1

- 1 Positivo
 2 Negativo

IgM-2

- 1 Positivo
 2 Negativo

IgG-2

- 1 Positivo
 2 Negativo

PCR

- 1 Positivo
 2 Negativo

Isolamento

- 1 Positivo
 2 Negativo

NS1

- 1 Positivo
 2 Negativo

--	--	--	--

Tabela II-Exame

Laboratório

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Laboratório

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data Exame

		/			/		
--	--	---	--	--	---	--	--

Data Exame

		/			/		
--	--	---	--	--	---	--	--

Htc%

		,	
--	--	---	--

Plaq. (x10³)

--	--	--	--

Htc%

		,	
--	--	---	--

Plaq. (x10³)

--	--	--	--

Hb

			,	
--	--	--	---	--

Leucócitos

--	--	--	--	--	--

Hb

			,	
--	--	--	---	--

Leucócitos

--	--	--	--	--	--

Bas

--	--

Eos

--	--

Jovens

--	--

Bas

--	--

Eos

--	--

Jovens

--	--

Bast

--	--

Seg

--	--

Bast

--	--

Seg

--	--

Linf

--	--

Monócito Atípico

--	--

--	--

Linf

--	--

Monócito Atípico

--	--

--	--

Tgo

--	--	--

Tgp

--	--	--

Albumina

		,	
--	--	---	--

FA

--	--	--	--

TAP (%)

		,	
--	--	---	--

BbD

--	--	--	--

BbT

		,	
--	--	---	--

Gama GT

--	--	--	--

Ureia

--	--	--

Sódio

--	--	--

Creat

		,	
--	--	---	--

Tgo

--	--	--

Tgp

--	--	--

Albumina

		,	
--	--	---	--

FA

--	--	--	--

TAP (%)

		,	
--	--	---	--

BbD

--	--	--	--

BbT

		,	
--	--	---	--

Gama GT

--	--	--	--

Ureia

--	--	--

Sódio

--	--	--

Creat

		,	
--	--	---	--

VHS

--	--	--	--

Amilase

--	--	--	--

VHS

--	--	--	--

Amilase

--	--	--	--

Glicose

--	--	--	--

K+

		,	
--	--	---	--

Glicose

--	--	--	--

K+

		,	
--	--	---	--

Manual para preenchimento do protocolo de atendimento e acompanhamento dos pacientes do Projeto Confiabilidade e Validade de Sinais Clínicos no Dengue (IPEC /FIOCRUZ e Hospital Municipal Lourenço Jorge)

Assinalar com um X ou escrever cuidadosamente dentro da quadrícula conforme o tipo de variável.

O instrumento deve ser preenchido pelo médico ou bolsista.

A anamnese deve ser dirigida e as perguntas devem ser realizadas de maneira compreensível, procurando não induzir a direção da resposta..

Assinalar o número de observador correspondente ao seu.

Registrar a data de atendimento e nascimento.

Registrar todos os dados sóciodemográficos, atentar para bairro de trabalho.

Os dados epidemiológicos referem-se aos últimos 30 dias.

O uso de droga injetável refere-se a uso na vida.

Registrar as doenças crônicas e medicamentos de uso regular, inclusive os utilizados em consequência da doença atual (incluir todos utilizados nos últimos 30 dias).

Tabela I: Dados Clínicos relativos à doença atual

Sinais/Sintomas presentes assinalar:

- S-Sim / N-Não
- 0, 1, 2, 3 – De acordo com os critérios estabelecidos para cada sinal e sintoma

Dados clínicos

Queixa principal: Escrever em poucas palavras a queixa principal que levou o paciente a procurar o médico, se possível com as mesmas expressões utilizadas por ele.

Data do início dos sintomas: Registrar o dia do início do(s) sintoma(s)

Data do Primeiro Atendimento: Escrever o dia da primeira consulta do paciente.

Data do desaparecimento da febre: escrever o dia em que o paciente não apresentou mais febre.

Sintomas

Febre

- **Data do início:** determinar o dia em que a febre teve início.
- **Data do desaparecimento:** determinar dia do desaparecimento da febre. Se o paciente continuar com o quadro febril, deixar o campo em branco.

- **Início :**

- *Como começou a sua febre ? Você lembra o que fazia ou onde estava no momento em que a febre surgiu?*
- *Apareceu de um momento para o outro, com calafrios, ou você nem percebeu o seu aparecimento ?*

Dependendo da resposta, classifica-se o seu início em **súbito** ou **gradual**.

- **Intensidade :** perguntar ao paciente se ele vem anotando as temperaturas com frequência em casa. Qual a maior temperatura aferida ?

Você está aferindo a febre com termômetro ?

Se a resposta for positiva, classificar a febre em leve(1) quando até 37,5° C; moderada(2) de 37,5 a 38,5°C; alta ou elevada(3) acima de 38,5°C. Se a resposta for negativa(4), pedir ao mesmo que comece a medi-la.

- **Modo de evolução :** perguntar ao paciente as características da febre para que possa classificá-la como contínua, irregular e intermitente. As perguntas podem ser do seguinte tipo :

Você fica com febre o tempo inteiro, mesmo que esteja tomando antitérmico ? Esta pergunta classifica a febre como contínua ou não.

Em algum horário do dia você fica sem febre ? O desaparecimento da febre é sempre no mesmo horário ou não tem nenhuma relação temporal ou seja, aparece e desaparece em qualquer hora do dia ?

Dependendo da resposta, você poderá classificá-la em irregular ou intermitente.

Se a febre for considerada intermitente, a mesma deve ser classificada ainda em: terça(dois dias sem febre) e quarta(três dias sem febre).

Calafrios

“Tem calafrio?” Você precisa de agasalho para obter alívio.

ou

“Tem sensação de frio com arrepiamento da pele?”

0 – Não.

1 – calafrios passageiros, sem necessidade de uso de agasalho.

2 – calafrios que fazem o paciente buscar alívio do sintoma.

3 – calafrios que não melhoram com fatores atenuantes (uso de agasalho).

Cefaléia

“Tem dor de cabeça?” Caso afirmativo, necessita de uso de analgésico? Obteve alívio?

0 – Não

1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.

2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.

3 – Sim, persistente, que não melhora apesar do uso de medicação.

Fotofobia

“A luz te incomoda?” Busca evitá-la.

- 0 – Não
- 1 – Sim, de intensidade leve, não prejudica suas atividades..
- 2 – Sim, porém suportável com a utilização de atenuantes (óculos escuros etc).
- 3 – Sim, intensa, necessitando evitar qualquer luminosidade (p.ex., fechar-se em quarto escuro)

Dor retroorbital

“Você sente dor no olho ou em volta dos olhos ?” (mostrar ao paciente o local referido pelo observador) Em caso afirmativo: - Alivia com medicação?

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.
- 2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.
- 3 – Sim, persistente, que não melhora apesar do uso de medicação

Dor em orofaringe:

“Você sente dor de garganta ao engolir, alimentos, água ou saliva?” Alivia com medicação?

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.
- 2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.
- 3 – Sim, persistente, que não melhora apesar do uso de medicação

Rouquidão

“Notou diferença na sua voz? Está rouco?”

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não incomoda.
- 2 – Sim, precisa realizar esforço para falar
- 3 – Sim, e é incapacitante (afônico)

Alteração de paladar

“O gosto dos alimentos ou da água esta alterado ?” (S/N)

Dor de ouvido

“Sente dor de ouvido?” Alivia com medicação?

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.
- 2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.
- 3 – Sim, persistente, que não melhora apesar do uso de medicação.

Coriza

“Seu nariz fica escorrendo?” (S/N)

Congestão nasal

“Seu nariz fica entupido?” (S/N)

Prostração

“Sente cansaço físico? Ficou ou está prostrado?”

- 0 – Não
- 1 – Sim, porém é capaz de realizar suas atividades rotineiras.
- 2 – Sim, e a prostração restringe suas atividades diárias.
- 3 – Sim, e impede a realização de qualquer atividade (permanece em repouso todo o dia).

Mialgia

“Sente dor no corpo?” Alivia com medicação?

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.
- 2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.
- 3 – Sim, incapacitante, que não melhora apesar do uso de medicação

Lombalgia:

“Você sente dor na região lombar?” (mostrar ao paciente o local referido pelo observador)

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.
- 2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.
- 3 – Sim, incapacitante, que não melhora apesar do uso de medicação

Artralgia

“Sente dor nas articulações?” (Exemplificar mostrando ao paciente algumas das articulações corporais)

- 0 – Não
- 1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.
- 2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.
- 3 – Sim, incapacitante, que não melhora apesar do uso de medicação

Anorexia

“Perdeu o apetite?”

- 0 – Não
- 1 – Sim, porém faz todas as refeições habituais.
- 2 – Sim, e recusa a maior parte dos alimentos.
- 3 – Sim, recusando todos os alimentos.

Náuseas

“Você sente vontade de vomitar ?”

- 0 – Não
- 1 – Sim, ocasionalmente e não busca fatores de alívio
- 2 – Sim, porém obtém melhora com uso de medicamentos
- 3 – Sim, persistente, que não melhora com o uso de medicamentos.

Vômitos

“Está vomitando? Teve vômitos?”

0 – Não

1 – Sim, em pequena quantidade e somente após a ingestão de alimentos sólidos.

2 – Sim, após ingestão de alimentos sólidos ou líquidos, obtém melhora com medicamentos

3 – Sim, persistentes mesmo sem ingestão oral, que não melhoram com medicação (incoercíveis)

Dor abdominal

“Sente dor na barriga?”

0 – Não

1 – Sim, mas não vê a necessidade de procurar alívio sintomático.

2 – Sim, mas obtém alívio parcial ou total o uso de medicamentos.

3 – Sim, persistente, que não melhora apesar do uso de medicação.

Colúria

“ Como é a cor da urina do Sr(a) ? Está semelhante à decora de “Coca-cola” ?” (S/N)

Disuria

“Sente dor ao urinar) ?” (S/N)

Diarréia

“Está com diarréia? (S/N)

“Qual a consistência das fezes (líquidas ou pastosas)?”

“Quantas vezes evacuou nas últimas 24 horas ?”

Sangue nas fezes: *“Notou a presença de sangue nas fezes” (S/N)*

Muco nas fezes: *“Notou a presença de muco ou catarro nas fezes”? (S/N)*

Dispneia

Perguntar ao paciente se este apresenta dificuldades para respirar, relacionando-a as atividades físicas para determinar sua intensidade.

“Sente falta de ar?”

0 – Não

1 – Sim, aos grandes esforços (subir ladeira, escadas)

2 – Sim, aos médios esforços (andar em local plano)

3 – Sim, aos pequenos esforços (tomar banho, se pentear) ou em repouso

Tosse (presença e intensidade)

“Está tendo tosse?”

0 – Não

1 – Sim, esporádica.

2 – Sim, tosse o dia todo, mas não prejudica suas atividades diárias

3 – Sim, acompanhada de falta de ar, dificultando o sono ou a realização das atividades diárias.

Tosse Produtiva (presença e tipo de secreção)

“A tosse tem expectoração? Qual a cor dessa expectoração/escarro?

Clara (mucóide)? Amarela ou esverdeada?”

- 0 – Não
- 1 – Sim, com pouca secreção.
- 2 – Sim, com expectoração de moderada a grande quantidade de secreção clara
- 3 – Sim, com expectoração de moderada a grande quantidade de secreção mucopurulenta (amarela ou esverdeada)

Hemorragia

“Está apresentando algum sangramento anormal?” (S/N)

Perguntar especificamente os locais de sangramento a seguir e corrigir a resposta anterior se houver alguma alteração.

Epistaxe

“Ocorreu sangramento pelo nariz?”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, em pequena quantidade, que cessou espontaneamente em até 10 minutos.
- 2 – Sim, com sangramento persistente por mais de 10 minutos e menos de 1 hora.
- 3 – Sim, persistente e contínuo por mais 1 hora.

Gengivorragia

“Apresentou sangramento na gengiva desde o surgimento da doença atual? Espontâneo ou ao escovar os dentes? É um problema antigo (crônico) ou surgiu agora durante a doença atual?(desconsiderar se o padrão for idêntico ao anterior ao início da doença)”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, sangra esporadicamente ao escovar os dentes.
- 2 – Sim, sangra frequentemente ao escovar os dentes.
- 3 – Sim, tem a gengiva sangra espontaneamente.

Metrorragia

“Apresentou sangramento vaginal fora do período menstrual? A quantidade foi menor, igual ou maior que a da menstruação habitual?”.

- 0 – Não
- 1 – Sim, em pequena quantidade, muito inferior ao da menstruação habitual.
- 2 – Sim, em volume semelhante ao da menstruação habitual.
- 3 – Sim, volume superior ao da menstruação habitual.

Hematúria

“Percebeu a urina avermelhada? Urinou sangue?”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, notou a urina avermelhada.
- 2 – Sim, eliminou urina de coloração vermelha intensa.
- 3 – Sim, teve eliminação de sangue vivo pela uretra (uretrorragia).

Hematemêse

“Vomitou sangue? Teve vômitos com coloração enegrecida, tipo borra de café?”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, em pequena quantidade de sangue (raias de sangue no vômito).
- 2 – Sim, com moderada quantidade de sangue no vômito.
- 3 – Sim, vomitou sangue vivo ou em “borra de café.

Melena

“Que cor estão as fezes? As fezes estão pretas, pastosas com odor muito intenso?” (S/N)

Hemoptóico/Hemoptise

“Eliminou escarro com sangue ou na tosse e eliminou apenas sangue? Quantas vezes isto ocorreu desde o início da doença atual?”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, com eliminação esporádica de raias de sangue no escarro.
- 2 – Sim, com expectoração freqüente com sangue (3 ou mais vezes ao dia).
- 3 – Sim, com eliminação de sangue vivo após a tosse (hemoptise).

Lipotímia

“Teve tonteira com sensação de que iria desmaiar?”

- 0 – Não
- 1 – Sim, episódio isolado, que durou alguns segundos.
- 2 – Sim, vários episódios.
- 3 – Sim, com duração de minutos acompanhada de náuseas, perda de força nos membros inferiores, alterações visuais ou auditivas, sudorese.

Exantema

“Notou a presença de manchas róseas ou avermelhadas na pele? São manchas isoladas ou acometem o corpo inteiro se “juntando” em grandes manchas maiores?”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, em parte do corpo.
- 2 – Sim, em todo o corpo ou poupando apenas a face.
- 3 – Sim, no corpo inteiro, com áreas de coalescência.

Prurido

“Sente coceira generalizada ou na maior parte do corpo?”

- 0 – Não.
- 1 – Sim, surtos isolados, não interfere com suas atividades ou o sono.
- 2 – Sim, durante todo o dia, fazendo com que busque alívio sintomático.
- 3 – Sim, muito persistente, perturba muito o sono e/ou causa intensa irritação e escarificação da pele.

Convulsão

“Você teve alguma convulsão? Teve algum episódio de perda de consciência acompanhado de abalos musculares? Alguém relatou isso pra você?” (Desconsiderar se o paciente for portador de epilepsia).

0 – Não

1 – Sim, episódio único, com resolução espontânea.

2 – Sim, mais de um episódio com resolução espontânea.

3 – Sim, com necessidade de atendimento e medicação em emergência para a resolução do quadro.

Exame Físico

Aferir T.Ax., Frequência Cardíaca e Respiratória, PA sentado e deitado. Verificar enchimento capilar, qualidade do pulso (filiforme?) e se as extremidades estão frias.

Dispnéia

- 0 – Ausente.
- 1 – Dispneico ao caminhar, com discreto batimento de asa de nariz
- 2 – Uso de musculatura acessória, tiragem em repouso.
- 3 – Esforço respiratório intenso evidente em repouso.

Desidratação

Examinar mucosas quanto à aparência e umidade. Pinçar a pele observando o turgor.

- 0 – Ausente.
- 1 – Mucosa oral discretamente ressecada, com redução da saliva.
- 2 – Mucosas oral e conjuntivas ressecadas e sem brilho.
- 3 – Mucosas muito ressecadas, com turgor da pele diminuído e estado geral comprometido.

Palidez Cutâneo – Mucosa

Observar coloração da língua, conjuntivas e palma das mãos

- 0 – Ausente.
- 1 – Descoloração discreta da pele e/ou mucosas.
- 2 – Descoloração moderada da pele e mucosas.
- 3 – Palidez intensa, com desaparecimento da coloração rósea das conjuntivas (brancas ou amareladas).

Edemas

Para verificar sua intensidade, deve-se comprimir, com a polpa digital do polegar ou indicador, a região edemaciada, observando posteriormente a fóvea formada.

- 0 – Ausente
- 1 – Restrito aos membros inferiores, de pequena intensidade (pequena depressão formada que se desfaz rapidamente)
- 2 – Restrito aos membros inferiores, de grande intensidade (depressão profunda que se desfaz lentamente).
- 3 – Edema generalizado.

Congestão ocular / Hiperemia conjuntival

Observar a conjuntiva quanto à coloração e vasos. Olhos avermelhados e/ou com vasos visíveis? (S/N)

Icterícia

- 0 – Ausente
- 1 – Coloração amarelada evidente apenas na esclera.
- 2 – Coloração amarelada evidente tanto na esclera quanto na pele.
- 3 – Coloração amarelada intensa, bastante evidente nas mucosas e pele.

Exantema

Avaliar a presença e distribuição das lesões eritematosas e depois classificar o tipo de lesão.

- 0 – Ausente.
- 1 – Sim, em parte do corpo.
- 2 – Sim, em todo o corpo ou poupando apenas a face.
- 3 – Sim, no corpo inteiro, com áreas de coalescência.

Macular (S/N)

Maculo-papular (S/N)

Vesiculoso (S/N)

Enantema (S/N)

Presença de manchas vermelhas em mucosa da orofaringe.

Hiperemia de Orofaringe (S/N)

Linfonodomegalia

- 0 – Ausente.
- 1 – Localizada em uma cadeia, com linfonodos de 1 a 2cm
- 2 – Localizada em uma cadeia, com linfonodos de mais de 2cm
- 3 – Linfonodos com mais de 1cm em 3 ou mais cadeias ganglionares

Cadeias ganglionares

- 1- cervical
- 2- occipital
- 3- supraclavicular
- 4- axilar
- 5- epitroclear
- 6- inguinal
- 9- NSA (não se aplica)

Petéquias

Pequenos pontos vermelhos ou arroxeados presentes na pele ou mucosas que não desaparecem à digitopressão.

- 0 – Ausentes
- 1 – Presentes em pequena quantidade, em mucosa ou em um único membro.
- 2 – Presentes em 2 membros
- 3 – Presentes em mais de 2 membros ou disseminadas pelo corpo.

Púrpura

Máculas eritematosas ou arroxeadas que sinalizam sangramento subcutâneo. Não desaparecem à digitopressão.

- 0 – Ausente
- 1 – Presente em pequena quantidade, esparsas, em um único membro.
- 2 – Presente em 2 membros
- 3 – Presente em mais de 2 membros ou disseminadas pelo corpo.

Gengivorragia

- 0 – Ausente.
- 1 – Sangramento espontâneo em pequena quantidade, autolimitado.
- 2 – Sangramento espontâneo em pouca quantidade, persistente.
- 3 – Sangramento espontâneo em moderada quantidade (o paciente “cospe” sangue)

Hepatomegalia (S/N)

Sim se hepatimetria maior que 12cm.

Dor à percussão lombar unilateral (S/N)**# Esplenomegalia**

- 0 – Ausente.
- 1 – Baço palpável sob o rebordo costal esquerdo em decúbito lateral direito.
- 2 – Baço palpável abaixo do rebordo costal
- 3 – Baço palpável abaixo da cicatriz umbilical.

Ascite

Realizar percussão do abdome com o paciente em decúbito dorsal e lateral.

- 0 – Ausente / indetectável ao exame físico
- 1 – Presença de macicez móvel com o decúbito
- 2 – Abdome tenso, maciço nos flancos
- 3 – Aumento do volume abdominal, sinal do piparote positivo

Dor à palpação abdominal

- 0 – Ausente
- 1 – Presente, de intensidade leve a moderada
- 2 – Dor intensa à palpação, com defesa voluntária, sem sinais de irritação peritoneal
- 3 – Muito intensa, com sinais de irritação peritoneal (descompressão dolorosa)

Alterações à ausculta pulmonar**# Estertores, Sibilos e Roncos**

Avaliar presença e distribuição

- 0 – Ausentes
- 1 – Unilateral localizado.
- 2 – Unilateral difuso.
- 3 – Audíveis bilateralmente.

Sopro cardíaco

- 0 – Ausentes
- 1 – Suave, localizado.
- 2 – Audível em todo o precórdio, sem frêmito.
- 3 – Sopro intenso, com frêmito.

Alterações radiológicas

As categorias classificam o tipo de lesão encontrada, mas não guarda relação com intensidade ou gravidade.

- 0 – Ausentes
- 1 – Condensação alveolar
- 2 – Infiltrado intersticial.
- 3 – Derrame pleural
- 4 – Outras (lesões nodulares, cavitações etc)

Equações dos modelos logísticos, valores preditos, sensibilidade e especificidade nos melhores pontos de corte

MODELO 1

$$Y = -0.8883 + 1.3452 \times \text{Exantema} + 1.4000 \times \text{Congestão}$$

Valores de Y para diferentes valores das variáveis preditivas

	Preditor linear (Y)	Valor predito (p)
exantema + congestao	1,85669	0,8649
apenas congestao	0,51153	0,6251
apenas exantema	0,45683	0,6122
nenhum dos dois	-0,88833	0,2914

Em negrito, valores de Y que correspondem ao diagnóstico de dengue

Melhor ponto de corte

threshold	specificity	sensitivity
0.4518584	66.6666667	84.6153846

p	$Y = \ln(p/(1-p))$
0,4518	-0,19340

Diagnóstico de dengue na presença de congestão ocular ou exantema.

MODELO 2

$$Y = 16.6421 + 1.4120 \times \text{Congestão} - 2.015777 \times \ln(\text{Leucocitos})$$

Melhor ponto de corte:

threshold specificity sensitivity

0.5118156 71.1111111 80.7692308

p	Y=ln(p/(1-p))
0,5118	0,04721

Valores de Y para diferentes valores de leucometria na presença e na ausência de congestão ocular

Leucometria	Congestão ocular	
	Sim	Não
3500	1,6042	0,1922
3760	1,4598	0,0478
3770	1,4545	0,0424
3800	1,4385	0,0264
4000	1,3351	-0,0770
5000	0,8853	-0,5268
6000	0,5177	-0,8943
7000	0,2070	-1,2050
7500	0,0679	-1,3441
7600	0,0412	-1,3708

Em negrito, valores de Y que correspondem ao diagnóstico de dengue

Diagnóstico de dengue com menos de 3760 leucócitos ou Menos de 7500 leucócitos na presença de congestão ocular.

MODELO 3

$$Y = 0,8587 + 1,7063 \times \text{Exantema}$$

Valores de Y na presença e na ausência de exantema

	Preditor linear (Y)	Valor predito (p)
Sem exantema	0,85870	0,8649
Com exantema	2,56500	0,6251

Em negrito, valores de Y que correspondem ao diagnóstico de dengue

Melhor ponto de corte

```
threshold specificity sensitivity
0.8154762 0.7500000 0.6666667
```

Diagnóstico de dengue na presença de exantema.

MODELO 4

$$Y = 1.5398 + 1.805 \times \text{Exantema} - 0.004174 \times \text{Plaquetas}$$

Valores de Y para diferentes valores de plaquetas na presença e na ausência de exantema

Plaquetas	Exantema	
	Sim	Não
250	2,3015	0,4961
230	2,3850	0,5796
220	2,4268	0,6214
210	2,4685	0,6631
200	2,5102	0,7049
100	2,9277	1,1223
50	3,1364	1,3311
20	3,2617	1,4563
10	3,3034	1,4980
0	3,3451	1,5398

Em negrito, valores de Y que correspondem ao diagnóstico de dengue

Melhor ponto de corte:

threshold	specificity	sensitivity
0.9158345	0.9375000	0.6091954

p	Y=ln(p/(1-p))
0,91583	2,38699

Diagnóstico de dengue com menos de 230.000 plaquetas/mm³ na presença de exantema.