



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA – ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA – PPGSC
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA

MARIANA KIKUTI

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E DETERMINANTES
ECOLÓGICOS PARA DENGUE EM UMA COMUNIDADE
URBANA DE SALVADOR, BAHIA

Salvador

2014

MARIANA KIKUTI

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E DETERMINANTES
ECOLÓGICOS PARA DENGUE EM UMA COMUNIDADE
URBANA DE SALVADOR, BAHIA**

Dissertação sob a forma de Artigo apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva/UFBA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro

Salvador

2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Guilherme de Sousa Ribeiro, pela oportunidade de aprender e trabalhar em seu grupo de pesquisa, pelas inúmeras orientações científicas e pessoais. Agradeço a toda equipe de estudantes, técnicos e professores pertencentes ao grupo de Pesquisa, Tássia Lacerda, Jéssica Janai S. Menezes, Jaqueline S. Cruz, Aline S. Tavares, Monaise Madalena O. Silva, Érica Sousa, Matheus Sá, Perla Santana, Amelia Kasper, Geraldo Marcelo Cunha, Professor Mitermayer G. Reis, Professor Albert Ko e Professor Uriel Kitron pela enorme colaboração neste trabalho. A todos, muito obrigada por compartilharem experiências e conhecimentos. Um agradecimento especial à equipe da Unidade de Saúde de São Marcos, Dr. Aurélio Nei e Celeste, e à comunidade Pau da Lima e todos os pacientes que aceitaram participar do estudo.

Agradeço também a todos os Professores e funcionários do Instituto de Saúde Coletiva pelas orientações e exemplos indiretos que nos passam ao longo do curso. A todos os meus colegas de curso, em especial à Enny Paixão, Laíse Ribeiro, Erika Rodrigues de Almeida e Felipe Soares Fagundes, por me ajudarem a me sentir em casa em Salvador, mas também a todos os colegas da epidemiologia com quem dividi problemas e alegrias. Aos membros das bancas de qualificação e defesa, que certamente contribuíram e contribuirão não só para o refinamento do produto científico deste curso, mas para a minha formação profissional.

Por fim, mas nunca menos importante, agradeço à minha família e ao meu namorado por me apoiarem sempre nas minhas decisões pessoais e profissionais, ainda que isso implique em uma grande distância física, e por serem exemplos de caráter, companheirismo e inteligência.

KIKUTI, Mariana. Distribuição espacial e determinantes ecológicos para dengue em uma comunidade urbana de Salvador, Bahia. 69 pp. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.

RESUMO

Introdução: A dengue é um problema de saúde pública de difícil controle em virtude de uma complexa cadeia de determinação. A identificação de características em agregados espaciais que atuem na determinação do risco de dengue pode ser útil para guiar estratégias populacionais de prevenção e controle. **Objetivos:** Este trabalho visou investigar se existem áreas de maior risco para detecção de dengue em uma comunidade urbana pobre de Salvador/BA e se fatores ambientais, demográficos e socioeconômicos em agregados espaciais podem explicar eventuais diferenças espaciais encontradas. De modo a determinar se as características contextuais eram específicas à detecção de dengue, foi investigado se os mesmos fatores estavam associados à detecção de casos de doença febril aguda (DFA) não dengue. **Metodologia:** O risco de detecção de dengue nos setores censitários (SC) que compõem a área de estudo foi obtido por uma vigilância aprimorada, de base populacional, para atendimento de emergência para DFA em 2009 e 2010. Os casos de dengue foram confirmados por ELISA-NS1, ELISA-IgM ou RT-PCR. Dados contextuais agregados ao nível de SC foram obtidos do censo nacional de 2010. Análises univariadas, multivariadas e espaciais foram realizadas utilizando modelos Poisson log-normal e condicional auto-regressivo para verificar associações entre o risco de detecção de dengue e risco de detecção de DFA não dengue com as características dos SC, bem como sua distribuição espacial. **Resultados:** A região central da área de estudo apresentou maior risco de detecção de dengue e de DFA não dengue, mesmo após o ajuste com os modelos. As características contextuais associadas à detecção de dengue foram baixa renda (RR=1,02) e menor distância do SC à unidade de saúde (RR=0,86), que também foram associadas à detecção de DFA não dengue. A inclusão do termo espacial não alterou a magnitude das associações e o DIC dos modelos multivariados para detecção de dengue e de DFA não dengue. **Conclusão:** Mesmo em uma pequena comunidade urbana é possível identificar áreas de maior risco para detecção de dengue, associadas a setores censitários mais pobres e mais próximos à unidade de saúde. Entretanto, os determinantes de risco para detecção de dengue (renda e probabilidade de detecção avaliada pela distância à unidade de saúde) não diferem daqueles que determinam a detecção de DFA não dengue. O uso da distância do centroide dos setores censitários às unidades mais próximas ao SC são alternativas viáveis de *proxy* de acesso ao sistema de saúde que pode ajudar a explicar a estrutura espacial da distribuição de agravos à saúde.

Palavras-chave: dengue; estudo ecológico; vigilância; fatores associados; indicadores de acesso a serviços de saúde; análises espaciais.

KIKUTI, Mariana. Spatial distribution and ecological determinants for dengue in an urban community in Salvador, State of Bahia. 69 pp. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.

ABSTRACT

Introduction: Dengue constitutes an important public health issue with difficult control measures due to a complex determination process. The identification of group-level characteristics that participates in dengue determination can be useful in guiding population strategies for prevention and control of dengue. **Aims:** This study aimed to identify the risk distribution of dengue detection in a slum urban community in Salvador/Brazil and if environmental, demographic and socioeconomic factors can explain this risk distribution. In order to determine whether group-level characteristics were specific for dengue detection, we investigated whether the same factors were associated with non-dengue acute febrile illness (AFI) detection. **Methods:** The risk of dengue detection in the census tracts (CT) in the studied area was obtained by an improved population-based surveillance for emergency care for AFI in 2009 and 2010. Dengue cases were confirmed by ELISA-NS1, ELISA-IgM or RT-PCR. Aggregated CT contextual data were obtained from the national census of 2010. Univariate, multivariate and spatial analyzes were performed using Poisson log-normal and conditional autoregressive models to examine associations between the risk of dengue detection and the risk of non-dengue AFI detection with CT characteristics, as well as their spatial distribution. **Results:** The central region of the studied area showed a higher risk of dengue detection and non-dengue AFI detection, even after the adjustments with the models. Contextual characteristics were associated with dengue detection, such as low family income (RR=1,02) and smaller distance from the CT to the health facility (RR=0,86). These variables were also associated with non-dengue AFI detection. **Conclusion:** Even in a small urban community is possible to identify areas with highest risk for dengue detection dengue associated with poorer and closer to the health unit census tracts. The determinants of risk for dengue detection (income and probability of detection evaluated by the distance to the health facility) did not differ from those that determine non dengue AFI detection. The use of the distance from the centroid of the census tracts to the closest health facility is a viable alternative as proxy for access to the health system that can help explain the spatial structure of health issues distribution.

Keywords: dengue; ecological study; surveillance; associated factors; access to health indicators; spatial analysis.

SIGLAS E ABREVIATURAS

BA- Bahia

CAR- Condicional auto-regressivo

CONEP- Conselho Nacional de Ética em Pesquisa

CPqGM/FIOCRUZ- Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz

DFA- Doença febril aguda

DIC- Critério de informação dos desvios (*Deviance Information Criterion*)

ELISA- Imunoensaio enzimático (*Enzyme linked immunosorbent*)

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC- Intervalo de confiança

IgM- Imunoglobulina M

IIQ- Intervalo interquartil

NS1- proteína não-estrutural (*non-structural*) 1 do vírus da dengue

RDP- Razão de detecção padronizada

RR- Razão de risco

RT-PCR- Reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (*Reverse transcription polymerase chain reaction*)

SC- Setor censitário

SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação

USSM- Unidade de Saúde São Marcos

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Distribuição espacial das principais características dos setores censitários que compõem a área de estudo. A: Altitude média, em metros; B: distância, em metros, do centroide do setor censitário à Unidade de Saúde São Marcos; C: percentual de habitantes com até 15 anos; D: densidade domiciliar média; E: percentual de negros; F: percentual de domicílios com renda per capita mensal de até 1 salário mínimo. 30
- Figura 2.** Razão do risco de detecção de dengue padronizada (RDP) bruta (A) e ajustada para as variáveis distância à unidade de saúde, percentual de negros e renda pelo modelo multivariado Poisson log-normal (B) e para as variáveis distância à unidade de saúde e renda pelo modelo multivariado condicional auto-regressivo (C). 31
- Figura 3.** Razão do risco de detecção de doença febril aguda não dengue padronizada (RDP) bruta (A) e ajustada para as variáveis distância à unidade de saúde, média de idade, percentual de negros e renda pelos modelos multivariados Poisson log-normal (B) e condicional auto-regressivo (C)..... 32
- Figura 4.** Distribuição espacial do resíduo do modelo final condicional auto-regressivo para detecção de dengue (A) e de doença febril aguda não dengue (B). 33

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características dos 98 setores censitários (SC) que compõem a área de estudo em Pau da Lima, Salvador..... **27**
- Tabela 2.** Fatores associados à detecção de dengue em Pau da Lima, 2009-2010, segundo análise univariada, segundo análise multivariada Poisson log-normal e segundo análise espacial utilizando o modelo condicional auto-regressivo..... **28**
- Tabela 3.** Fatores associados à detecção de doença febril aguda não dengue em Pau da Lima, 2009-2010, segundo análise univariada, segundo análise multivariada Poisson log-normal e segundo análise espacial utilizando o modelo condicional auto-regressivo..... **29**

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação trata-se do produto final do Mestrado Acadêmico em Saúde Comunitária, com concentração em Epidemiologia, do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, iniciado no primeiro semestre de 2012. O documento foi elaborado na forma de um artigo original, que visou descrever a distribuição espacial da detecção de casos dengue em uma comunidade urbana de Salvador, bem como identificar se fatores ambientais, demográficos e socioeconômicos de agregados espaciais definidos pelos setores censitários estão associados ao risco de detecção de dengue e de doenças febris agudas não dengue nesta comunidade.

A dengue é considerada uma das principais arboviroses mundiais, responsável por cerca de 90 milhões de infecções sintomáticas por ano. No Brasil, dados indicam tendência de aumento da incidência desta enfermidade. A existência de fatores contextuais de agregados espaciais associados à ocorrência da dengue é controversa e estudos com este objetivo podem permitir um melhor entendimento da transmissão da doença, possibilitando melhorias no planejamento de ações de prevenção e controle. Além disso, a identificação de informações que possam auxiliar metodologicamente a avaliação da distribuição espacial de dengue e de outros agravos à saúde colabora para a produção científica.

Adicionalmente, encontra-se anexo o Projeto de Dissertação com a incorporação de todas as sugestões da banca examinadora da qualificação do Projeto, o qual contém com maior detalhamento o plano metodológico e de análise, bem como referencial teórico no qual o projeto está embasado.

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Metodologia	13
2.1 Desenho, população de estudo e fontes de dados	13
2.2 Procedimentos laboratoriais.....	14
2.3 Definição das variáveis	14
2.4 Análise estatística	15
2.5 Aspectos éticos	17
3. Resultados	17
4. Discussão	20
5. Conclusões	24
6. Referências Bibliográficas	24
Anexo: Projeto de Pesquisa	34

1. Introdução

A dengue é uma doença febril aguda causada por um arbovírus (gênero *Flavivirus*). Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas no mundo vivam em situação de risco para se infectar pelo vírus da dengue [1,2] e que ocorram a cada ano cerca 390 milhões de infecções, das quais 96 milhões se manifestam clinicamente [3]. A incidência de dengue nas Américas vem apresentando tendência crescente desde a reintrodução do seu vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, na década de 1970 [1,2,4]. Nos últimos anos, o Brasil tem sido responsável por cerca de 70% dos casos de dengue notificados nas Américas [5,6]. A dengue manifesta-se por febre de duração de 2 a 7 dias que pode ser acompanhada de mialgia, cefaleia, dor retro-orbital, artralgia, exantema, náuseas, vômitos e de manifestações mais graves como hemorragias e choque decorrentes de aumento da permeabilidade vascular [7]. Devido às suas características clínicas inespecíficas e à realização de uma vigilância passiva, estima-se que a carga da doença no país seja subnotificada em períodos interepidêmicos e supernotificada em períodos epidêmicos [6], o que representa uma limitação para o estudo de fatores de risco para dengue a partir dos dados governamentais. Em Salvador, Bahia, a reintrodução do vírus da dengue se deu em 1995, e desde então vem sendo transmitido de forma endêmica, com períodos epidêmicos [8]. Entre 2008 e 2012, aproximadamente 5.000 casos de dengue foram reportados por ano em Salvador [9].

Especula-se que o aumento da densidade populacional causada pela rápida urbanização e a precária condição de moradia e saneamento dos centros urbanos tenha contribuído para a reemergência da dengue [10]. No Brasil, houve um crescimento da distribuição e do número de pessoas vivendo em aglomerados subnormais (caracterizados por domicílios situados em áreas com topografia inadequada para habitação, urbanização irregular, ocupação ilegal da terra e precariedade de serviços públicos essenciais), sendo Salvador a capital brasileira que apresenta maior número estimado de pessoas vivendo nestas condições (607 mil indivíduos) [11].

Uma vez que não se dispõe de tratamento específico para dengue nem de outra forma de prevenção além do controle do mosquito vetor [12], pesquisas que visem identificar fatores associados à ocorrência de dengue contribuem para um melhor entendimento da sua transmissão e podem ajudar a guiar intervenções específicas contra a dengue. Apesar disto, ainda há alguma divergência sobre quais características socioeconômicas e demográficas da coletividade estão associadas ao maior risco de infecção por dengue. Estudos pregressos identificaram as seguintes características populacionais associadas à dengue: precariedade do sistema de esgotamento sanitário, maior densidade demográfica e domiciliar [13], ausência de coleta de lixo [14], menor percentual da população coberta pelo sistema de abastecimento de água [15], maior [13] e menor [16] nível educacional, maior [13] e menor renda [16], entre outros. Os estudos com este objeto de investigação tem analisado grandes áreas urbanas, como estados, municípios ou cidades e tem sido realizados com dados secundários sobre ocorrência de dengue oriundos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Em uma escala geográfica menor, como dentro de um bairro, desconhece-se se características de coletivas estão associadas à ocorrência de dengue, tampouco se as características contextuais identificadas em associação à dengue são específicas para este agravo ou se refletem determinantes para busca de atendimento médico por qualquer doença febril aguda (DFA) ou ainda se se confundem com maiores oportunidades de acesso aos serviços de saúde, responsáveis pela detecção e notificação dos casos.

O objetivo do presente trabalho foi investigar se existem áreas de maior risco para dengue dentro de uma comunidade urbana pobre de Salvador-BA e identificar se fatores ambientais, demográficos e socioeconômicos de agregados espaciais definidos pelos setores censitários (SC) explicam esta diferença de risco e em qual magnitude. Adicionalmente, investigamos se os fatores associados à ocorrência de dengue são os mesmos associados à ocorrência de outras doenças febris agudas.

2. Metodologia

2.1. Desenho, população de estudo e fontes de dados

Entre 2009 e 2010, foi desenvolvido na comunidade Pau da Lima (38°26'08"W, 12°55'31"S), em Salvador/BA, um estudo ecológico no qual o desfecho de interesse (risco de detecção de atendimento médico por dengue) foi obtido de fonte de dados primários individuados, produzidos por uma vigilância aprimorada, de base populacional, para atendimento de emergência para doença febril aguda e dengue. A área da comunidade onde foi realizado o estudo é formada por 98 setores censitários e conta com uma população de 76.352 habitantes residindo em 24.648 domicílios, em uma área total de 3,7 quilômetros quadrados [17].

A vigilância aprimorada para DFA foi realizada na Unidade de Saúde São Marcos (única unidade de pronto-atendimento pública da comunidade) de segunda a sexta-feira, entre 07h30 e 16h30. Foram convidados a participar do estudo pacientes identificados pela vigilância que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: ter idade ≥ 5 anos, apresentar doença febril aguda (de duração menor ou igual a 7 dias) e ser morador da área de estudo na comunidade. Os pacientes que aceitaram participar do estudo tiveram duas amostras de sangue coletadas, uma amostra de fase aguda coletada na data da inclusão no estudo e uma amostra de fase convalescente coletada após 15 dias da inclusão no estudo. Visitas aos domicílios dos participantes foram realizadas para confirmar seus endereços residenciais e os SC de residência foram identificados por meio do programa ArcGIS 9 [18]. Dados agregados para as exposições de interesse foram obtidos da base de dados digital pública do censo realizado nacionalmente pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, bem como da base topográfica e cartográfica digital [17,19].

2.2. Procedimentos laboratoriais

Os casos de dengue foram identificados através de imunoenensaio enzimático (ELISA) para detecção da proteína não estrutural 1 (NS1) do vírus da dengue (Panbio Diagnostics, Brisbane, Australia), ELISA para detecção de anticorpos classe imunoglobulina M (IgM) (Panbio Diagnostics, Brisbane, Austrália) e reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) [20]. As amostras de sangue de fase aguda de todos os participantes do estudo foram testadas por ELISA-NS1 e ELISA-IgM e suas amostras de sangue de fase convalescente foram testadas por ELISA-IgM a fim de avaliar se houve soroconversão. Pacientes positivos por ELISA-NS1 ou por ELISA-IgM em alguma das amostras de sangue foram testados por RT-PCR para identificação do sorotipo infectante. Foram considerados casos confirmados de dengue os pacientes que apresentaram ELISA-NS1 positivo, ou soroconversão de IgM ou RT-PCR positivo. Considerou-se casos prováveis de dengue pacientes que não preencherem os critérios de confirmação, mas apresentaram ao menos um resultado de IgM positivo.

2.3. Definição das variáveis

A unidade de análise utilizada foi setor censitário por ser a menor unidade agregada com dados disponíveis acerca das exposições. Foram analisadas variáveis ambientais, demográficas e socioeconômicas. As variáveis ambientais incluíram altitude média do SC em relação ao nível do mar, amplitude da altitude do SC (diferença entre a maior e a menor altitude do SC) e distância em linha reta do centroide do SC (ponto central do polígono) à Unidade de Saúde de São Marcos (USSM), local onde foram realizadas as atividades de vigilância. Esta variável foi utilizada como indicador de acesso à unidade de saúde e reflete a probabilidade de que um caso febril procure assistência na unidade de saúde onde foi realizada a vigilância. Como variáveis demográficas, foram analisadas a média de idade dos moradores do SC, o percentual de habitantes com até 15 anos de idade, a

densidade de domicílios (domicílios por quilômetro quadrado) e a densidade populacional (habitantes por quilômetro quadrado) dos SC. As variáveis socioeconômicas incluíram o percentual de domicílios com esgotamento sanitário inadequado (definido pela ausência de ligação da canalização das águas servidas e dos dejetos a um sistema geral de coleta ou à fossa séptica que passe por tratamento ou decantação), o percentual de domicílios com abastecimento de água inadequado (definido pela ausência de abastecimento de água pela rede geral de provimento de água tratada), o percentual de domicílios com destino de lixo inadequado (definido pela ausência de coleta do lixo por serviço de limpeza), o percentual de indivíduos analfabetos entre aqueles com mais de 15 anos, o percentual de domicílios com renda per capita mensal até 1 salário mínimo vigente em 2010 (R\$510,00), a densidade domiciliar média do SC e o percentual de moradores que se auto-declararam negros.

2.4. Análise estatística

Os riscos de detecção de dengue foram calculados utilizando como numeradores o número de casos confirmados de dengue identificados pela vigilância aprimorada por SC. Adicionalmente, foram calculados utilizando como numeradores o número de casos confirmados e prováveis de dengue identificados pela vigilância aprimorada, a fim de permitir a comparação com estudos que utilizam dados provenientes do SINAN, uma vez que o Ministério da Saúde brasileiro define como caso de dengue confirmado pacientes com amostra positiva para a presença de anticorpos IgM, seja ela aguda ou convalescente [21]. Os riscos de detecção de DFA não dengue foram calculados utilizando como numeradores todos identificados pela vigilância aprimorada por SC que tiveram suspeita de dengue afastada laboratorialmente. Utilizou-se como base populacional para o cálculo dos riscos de detecção a população dos SC que compõem a área sob vigilância, contabilizada através do censo nacional de 2010. Foram utilizados os riscos de detecção de dengue e de DFA não dengue acumulados nos dois anos do estudo para calcular as razões de detecção padronizadas (RDP). A RDP de dengue e DFA não dengue

para cada SC foi calculada dividindo-se a incidência no SC pela incidência geral da área de estudo.

As análises estatísticas e espaciais foram realizadas utilizando-se os pacotes Maptools e INLA do programa estatístico R [22]. Análise univariada foi realizada por modelo Poisson log-normal para verificar a associação entre fatores ambientais, demográficos e socioeconômicos com o risco de detecção acumulada de dengue e de DFA não dengue. No caso da taxa de detecção de dengue, uma vez que as análises estatísticas mostraram associação às mesmas variáveis utilizando-se casos confirmados ou a soma de casos confirmados e prováveis, optamos por exibir apenas os resultados considerando casos confirmados e prováveis de dengue.

Análise multivariada foi realizada para avaliar a presença de associações ajustada para o efeito de outras variáveis através de regressão multivariada Poisson log-normal. Um modelo multivariado foi realizado para cada um dos três blocos de variáveis (ambientais, demográficas e socioeconômicas), incluindo apenas as variáveis pertencentes ao bloco que apresentaram $P < 0,20$ na análise univariada. As variáveis associadas ($P < 0,10$) em cada bloco foram incluídas no modelo multivariado saturado. A partir do modelo múltiplo saturado, foi realizada seleção de variáveis para o modelo múltiplo final pelo método *backwards*.

Para modelar a distribuição espacial do risco de detecção de dengue e de DFA não dengue, considerando-se as covariáveis associadas identificadas pelo modelo múltiplo final Poisson log-normal, aplicou-se o modelo espacial condicional auto-regressivo (CAR model). Este modelo trata a correlação espacial residual como parte de um modelo hierárquico Bayesiano como um termo global, que representa o conjunto de efeitos aleatórios correlacionados espacialmente, definido por uma estrutura de vizinhança das unidades de área e é representado pela seguinte fórmula:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \quad \varepsilon = \lambda W_{\varepsilon} + \xi$$

em que Y constitui a variável dependente, X é a matriz das variáveis preditoras, β é o vetor dos coeficientes de regressão, λ é o coeficiente auto-regressivo, W_{ε} é o componente com efeitos aleatórios e ξ é o componente do erro com variância constante e não correlacionada.

2.5. Aspectos éticos

Todos os procedimentos da pesquisa estão em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12. A participação das pessoas no projeto foi voluntária. Todos participantes ou responsáveis legais dos menores de idade devem assinar TCLE para inclusão no estudo. Os riscos da participação foram mínimos, sendo os maiores associados à perda de confidencialidade dos dados e à coleta de sangue. Todos os cuidados foram tomados para proteger a identificação dos participantes, entretanto, a dengue é uma doença de notificação obrigatória e os casos suspeitos ou confirmados da doença foram notificados aos serviços de vigilância epidemiológica municipal e estadual. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – CPqGM/FIOCRUZ sob protocolo n° 61/2004 e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP sob protocolo n° 970/2005.

3. Resultados

A área de estudo em Pau da Lima é uma comunidade de baixa renda e jovem, na qual em média 72% dos domicílios possuem renda per capita mensal de até 1 salário mínimo e 75% dos SC tem habitantes com idade média até 32 anos. A área, situada a 64 metros acima do nível do mar em média, apresenta SC planos e SC compostos por áreas elevadas e vales, com a amplitude da altitude variando entre 1 a 60 metros, bem como SC mais e menos povoados (19 a 1.204 habitantes por quilômetros quadrados). Outras características socioeconômicas, como esgotamento sanitário, abastecimento de água e coleta de lixo inadequados, apresentam menor variabilidade na área de estudo (com 50% dos SC apresentando de 0,3 a 2% de seus domicílios nesta situação), mais ainda assim é possível observar cenários contrastantes, como até 98% dos domicílios com esgotamento sanitário inadequado (Tabela 1). SC com populações mais jovens e mais pobres, bem como com maior percentual de negros, se localizam na área central da área de estudo, próximos à

unidade de saúde onde a vigilância aprimorada foi realizada. Já SC com menor altitude se concentram na região centro-leste da área de estudo (Figura 1).

Durante os dois anos de vigilância para doença febril aguda na comunidade sob estudo foram incluídos 2.962 pacientes, dos quais 321 foram casos confirmados de dengue (51 em 2009 e 270 em 2010) e 310 foram casos prováveis de dengue (101 em 2009 e 209 em 2010). Destes 631 casos de dengue, foi possível o georreferenciamento de 555 (88%) pacientes (288 confirmados e 267 prováveis). Os demais casos forneceram endereço incompleto ou incorreto e não foi possível o georreferenciamento. O risco de detecção de dengue observada pela vigilância aprimorada na comunidade foi de 6,68 casos por 10.000 habitantes em 2009 e de 35,36 casos por 10.000 habitantes em 2010, considerando-se apenas os casos confirmados, e de 19,91 e 62,74 casos por 10.000 habitantes em 2009 e 2010, respectivamente, considerando-se a soma dos casos confirmados e prováveis. Dos 26 casos de dengue confirmados por RT-PCR em 2009, 22 (85%) foram devidos ao sorotipo DENV2 e 4 (15%) devidos ao sorotipo DENV1. Em 2010, 200 casos de dengue foram confirmados por RT-PCR, dos quais 185 (92,5%) eram do sorotipo DENV2, 12 (6,5%) do sorotipo DENV1 e 2 (1%) do sorotipo DENV4.

No período, foram recrutado 2.331 casos de doença febril aguda não dengue, dos quais foi possível o georreferenciamento de 1.963 (84%) pacientes. Apenas 896 (38,4%) pacientes tinham suspeita clínica registrada em seu prontuário médico, sendo em sua maioria suspeita de infecção de vias aéreas superiores (61,4%), suspeita de virose (14,0%) ou suspeita de gastroenterite ou gastroenterocolite aguda (6,7%). As demais suspeitas clínicas consistiram em gastroenterite ou gastroenterocolite aguda, infecção urinária, pneumonia, sinusite, leptospirose e até mesmo dengue (suspeita afastada laboratorialmente neste estudo). Dentre os pacientes com DFA não dengue com suspeita clínica registrada no prontuário médico, 48 (5,5%) tinham suspeita de dengue. Dentre os 631 pacientes com dengue, 243 (38,5%) tinham suspeita clínica registrada no prontuário médico, sendo 99 (40,7%) suspeita de dengue, seguido de suspeita de infecções de vias aéreas superiores (28,8%) e de virose (16,9%).

A razão do risco de detecção de dengue padronizada (RDP) por setor censitário da comunidade Pau da Lima variou entre zero (sem casos de dengue) e

6,25 vezes o risco total da área, considerando casos confirmados e prováveis. De maneira geral, a região central da área de estudo apresentou maior risco de detecção de dengue (Figura 2A). É possível observar, porém, que esta mesma região da área de estudo apresentou maior risco de detecção de doença febril aguda não dengue (Figura 3A). As razões de detecção de dengue e de DFA não dengue padronizadas previstas pelos modelos multivariados e espaciais suavizaram a distribuição do risco, mas a região central da área de estudo continuou apresentando maior risco de detecção de dengue e de DFA não dengue (Figura 2 e Figura 3).

Na análise univariada, observou-se que o risco de detecção de casos de dengue esteve associado a uma menor altitude média do SC, menor distância do centroide do SC à unidade de saúde, menor densidade de domicílios no SC, menor média de idade dos residentes do SC, maior amplitude da altitude, maior percentual de habitantes negros, maior percentual de analfabetos dentre habitantes com mais de 15 anos, maior densidade domiciliar média e maior percentual de domicílios com renda per capita mensal de até 1 salário mínimo (Tabela 2). Na análise multivariada, apenas percentual de negros (RR=1,02 e IC95% 1,00 a 1,04) e percentual de domicílios com renda per capita mensal de até 1 salário mínimo (RR=1,02 e IC95% 1,01 a 1,03) representaram um fator associado ao risco de detecção de dengue. A distância do centroide à unidade de saúde se mostrou inversamente associada, para cada aumento de 10 metros na distância entre o ponto central do SC e a unidade de saúde houve uma redução de 1% no risco de detecção de casos de dengue (RR=0,99, IC95% 0,99 a 0,99). Com a inclusão do termo espacial, o percentual de negros deixou de estar associado à detecção de dengue, porém pouco influenciou a magnitude das demais associações bem como o critério de informação dos desvios (*Deviance Information Criterion* - DIC). A distância foi a variável que apresentou maior associação com a detecção de dengue nos SC (P=0,000001).

No que tange a fatores associados à detecção de doença febril aguda não dengue, análises de regressão múltipla identificaram média de idade (RR= 1,17 e IC95% 1,09 a 1,25), percentual de habitantes negros (RR= 1,03 e IC95% 1,02 a 1,05), percentual de domicílios com renda mensal per capita de até 1 salário mínimo (RR=1,03 e IC95% 1,02 a 1,04) e distância do SC à unidade de saúde (RR=0,99 e

IC95% 0,99 a 0,99) associados ao risco de detecção de DFA não dengue (Tabela 3). A inclusão do termo espacial também não alterou a magnitude das associações e o DIC dos modelos multivariados para detecção de DFA não dengue. Assim como no modelo de regressão espacial utilizado pareceu captar o padrão espacial de detecção de dengue, os resíduos do modelo para detecção de doenças febris agudas não dengue estão distribuídos aleatoriamente no espaço (Figura 4). A distância do SC à unidade de saúde também foi a variável mais fortemente associada à detecção de DFA não dengue ($P=0,0001$).

4. Discussão

Nossos resultados indicam que a distribuição espacial do risco de detecção de casos de dengue na comunidade sob vigilância não se dá de forma aleatória, mas determinada por características sociais da coletividade e principalmente pela distância do SC de residência à unidade de saúde. Digno de nota, tais determinantes não são específicos à dengue, respondendo também pela distribuição espacial do risco de detecção de DFA não dengue.

A razão de detecção de dengue padronizada mostra que mesmo em um espaço geográfico pequeno é possível identificar áreas com diferentes riscos para dengue, que poderão direcionar ações preventivas mais específicas. Mesmo controlando para a distância do SC à unidade de saúde onde a vigilância aprimorada foi realizada, como probabilidade de que o caso febril seja detectado, variáveis socioeconômicas permaneceram associadas à incidência de dengue.

A associação entre baixa renda e ocorrência de dengue tem sido controversa em estudos nacionais. Em estudos ecológicos utilizando dados secundários, a ocorrência de casos de dengue clínica notificados ao SINAN esteve associada a maior renda do chefe de família em Belo Horizonte [23], à menor proporção de chefes de família com baixa renda em Porto Alegre [24] e a um maior nível de carência socioambiental (construto formado a partir da renda e escolaridade dos chefes de família, bem como condições saneamento básico e coleta de lixo) em

maiores de 14 anos em Campinas [25]. Porém, a ocorrência de casos de dengue clínica notificados também esteve associada a piores condições de vida (construto formado por renda e escolaridade) e pior nível socioeconômico (construto formado por renda, escolaridade e sexo do chefe de família, bem como densidade domiciliar e proporção de mulheres analfabetas) em São José do Rio Preto [26,27,28]. Em um estudo realizado em Salvador utilizando dados primários para a detecção de casos de dengue, a análise ecológica com dados secundários relativos a exposições de interesse demonstrou correlação positiva entre soroprevalência de dengue e piores condições de vida (construto composto por condições de saneamento básico e renda). Porém, a soroprevalência e soroincidência de dengue não estiveram associadas à renda na análise no nível individual [29]. Em outros estudos individuados, a soroprevalência de dengue esteve associada tanto a uma maior renda familiar em Fortaleza [30] e em São Luis [31], quanto a uma menor renda por morador em Belo Horizonte [32] e a um menor nível socioeconômico em Recife (construto também composto por condições de saneamento básico e renda) [33]. Em um estudo multinível considerando variáveis individuais e de agregados espaciais ao nível de SC em Goiânia, a soroprevalência não esteve associada à renda familiar [16]. Embora a renda e a etnia não estejam diretamente ligadas à cadeia de transmissão de dengue, a condição socioeconômica esteve associada ao conhecimento sobre dengue em um inquérito em Cuba [34] e tem o potencial não somente de influenciar percepções de riscos e práticas individuais acerca da prevenção e controle da doença, mas também pode influenciar diretamente as condições ambientais e de infraestrutura da área.

Outras características socioeconômicas como qualidade do sistema de esgotamento sanitário, de abastecimento de água e de coleta de lixo tem sido reportadas como fatores associados à dengue. Em estudos ecológicos realizados no Brasil, a ocorrência de casos de dengue clínica notificados esteve associada a piores condições do serviço de saneamento básico no Rio de Janeiro [35] e em Niterói [36], e a menor proporção da população com água encanada no Rio de Janeiro [15]. Em estudos individuados cujos casos de dengue foram identificados através de vigilância passiva em uma unidade de saúde, a ocorrência de dengue esteve associada à falta de coleta de lixo em Fortaleza [14] e foi possível verificar que áreas com abastecimento de água adequado não sofreram epidemias de

dengue no Vietnam [37]. No presente estudo, porém, não foi possível identificar associação entre o risco de detecção de dengue e a qualidade do sistema de esgotamento sanitário, de abastecimento de água e de coleta de lixo. Isto pode se dever a pouca variabilidade destes dados na área estudada, podendo ser necessário investigar áreas geográficas maiores e mais heterogêneas neste quesito quando se utilizar dados secundários para que a associação possa ser identificada. A análise de fatores ambientais, demográficos e socioeconômicos do SC de residência utilizada neste trabalho parte do pressuposto de que a disseminação da dengue é modulada pelas conexões sociais e geralmente se dá a cerca de 100 metros do caso índice [38], tendo sido utilizada como *proxy* para provável local de infecção. Esta abordagem pode acabar introduzindo um viés de classificação dos setores censitários no que tange à quantidade de infecções que ocorrem no mesmo, visto que um indivíduo poderia ter se infectado em outra localidade. Além disso, a análise do papel das características de vizinhança nas condições e agravos de saúde é complexa e deve-se manter em mente a pluralidade de dimensões envolvidas neste processo e suas inter-relações.

Poucos estudos comparam fatores de risco para dengue com fatores de risco para outras doenças febris agudas. Dentre variáveis ambientais avaliadas, clusters negativos para dengue tiveram maior disponibilidade de água encanada em um estudo realizado na Tailândia com crianças com síndrome febril dengue e não dengue como casos índices [39]. Quanto se trata de características agregadas, porém, pudemos observar no presente estudo que os fatores de risco macroambientais associados à detecção de dengue também estão associados à detecção de outras doenças febris agudas. Desta maneira, ações de prevenção da dengue que incluam melhorias sociais para a coletividade deverão também beneficiar a prevenção de DFA não dengue.

Este estudo não foi capaz de detectar todos os casos de doença febril aguda e de dengue que demandaram atenção médica desta comunidade no período, visto que a vigilância aprimorada detectou casos em cerca de um terço dos horários de atendimento da unidade de saúde, subestimando os riscos de detecção e podendo introduzir um viés por perda diferenciada. Apesar disto, a frequência de sexo dos pacientes recrutados e atendidos fora do horário de vigilância (47,5% e 47,3%

homens, respectivamente) e média de idade (20,7 anos e 21,8 anos, respectivamente) são próximas de acordo com a revisão de prontuários de pacientes que buscam atendimento médico fora do horário de funcionamento do sistema de vigilância. Ainda assim, a vigilância aprimorada para dengue (através da confirmação laboratorial de todo paciente recrutado com DFA) permite uma boa estimativa da carga da doença. No período do estudo, a incidência de dengue no Brasil foi de 21,74 e 51,15 casos por 10.000 habitantes em 2009 e 2010, respectivamente; em Salvador foi de 22,74 e 22,85 casos por 10.000 habitantes em 2009 e 2010, e no Distrito Sanitário Pau da Lima (unidade agregada para fins administrativos e composta por 294 setores censitários que incluem a área de estudo) foi de 17,98 casos por 10.000 habitantes em 2009 e 43,99 por 10.000 em 2010, segundo dados oficiais [9], que se assemelham com a classificação de casos confirmados somados aos prováveis adotada neste estudo. Ainda assim, a incidência de dengue observada neste estudo foi maior que a do Distrito Sanitário Pau da Lima e de Salvador (19,91 e 62,74 casos por 10.000 habitantes em 2009 e 2010, respectivamente). No Brasil, a suspeita de dengue se dá quando o paciente que tem história epidemiológica de risco e apresenta quadro febril agudo de duração máxima de sete dias acompanhado de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema [40]. Porém, a notificação de casos suspeitos de dengue para investigação se dá apenas caso a suspeita esteja registrada em prontuário médico, enquanto que no presente estudo, todos os indivíduos com doença febril aguda que consentiram foram investigados para dengue. Dentre todos os casos recrutados, apenas 5% teve suspeita de dengue registrada no prontuário médico, e dos pacientes identificados com dengue apenas 15,7% tiveram suspeita de dengue.

Outra limitação do presente trabalho é que a utilização de um desenho de estudo ecológico utilizando agregados espaciais pressupõe uma homogeneidade interna da unidade de análise tanto no que diz respeito às exposições quanto à distribuição populacional, fator importante em análises espaciais, quando se faz necessário definir vizinhanças entre as unidades. Estudos espaciais que utilizam SC como unidade de análise geralmente não consideram a oferta de serviços de saúde como variável que pode influenciar o aumento na detecção de casos, introduzindo um viés na comparação de incidências entre diferentes municípios, estados e

regiões, onde a procura por serviços e a capacidade de detecção de casos é distinta.

5. Conclusões

Mesmo em uma pequena comunidade urbana com condições de vida desfavoráveis é possível identificar áreas de maior risco para detecção de dengue, associadas a setores censitários mais pobres e mais próximos à unidade de saúde. Entretanto, os determinantes de risco para detecção de dengue (renda e probabilidade de detecção avaliada pela distância à unidade de saúde) não diferem daqueles que determinam a detecção de outras doenças febris agudas.

A proximidade do SC de residência à unidade de saúde foi a variável mais fortemente associada à detecção de dengue e de outras DFA. Isto é de grande importância às análises espaciais, visto que a distribuição espacial dos casos depende da probabilidade que o mesmo seja detectado. Com a popularização de ferramentas de geoprocessamento, a contabilização da oferta de serviços de saúde na unidade espacial de análise e o uso da distância do centroide dos setores censitários às unidades mais próximas ao SC são alternativas viáveis de *proxy* de acesso ao sistema de saúde que pode ajudar a explicar a estrutura espacial da distribuição de agravos à saúde.

6. Referências Bibliográficas

1. Maciel IJ, Júnior JBS, Martelli CMT (2008) Epidemiologia e desafios no controle do dengue. *Revista de Patologia Tropical* 37: 111-130.
2. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, et al. (2010) Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology* 8: S7-S16.
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, et al. (2013) The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496: 504-507.
4. Laughlin CA, Morens DM, Cassetti MC, Costero-Saint Denis A, San Martin JL, et al. (2012) Dengue Research Opportunities in the Americas. *Journal of Infectious Diseases* 206: 1121-1127.

5. Siqueira JB, Jr., Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL (2005) Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 48-53.
6. Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G (2013) Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7: e2520.
7. WHO/TDR (2012) Handbook for clinical management of dengue. Geneva: World Health Organization.
8. Teixeira MdG, Costa MdCN, Barreto ML, Barreto FR (2001) Epidemiology of dengue in Salvador-Bahia, 1995-1999. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 269-274.
9. Ministério da Saúde Dengue: Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, Brazil. Available at: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/dengue/bases/denguebrnet.def>. Accessed January 31, 2014.
10. Gubler DJ (1998) Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 11: 480-496.
11. BRASIL (2013) Brasil em Desenvolvimento 2013: Estado, Planejamento e Políticas Públicas. In: Aplicada IdPE, editor. Brasília.
12. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A (2013) Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology*: 299.
13. Flauzino RF, Souza-Santos R, Barcellos C, Gracie R, Magalhaes Mde A, et al. (2009) Spatial heterogeneity of dengue fever in local studies, City of Niteroi, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 43: 1035-1043.
14. Heukelbach J, de Oliveira FA, Kerr-Pontes LR, Feldmeier H (2001) Risk factors associated with an outbreak of dengue fever in a favela in Fortaleza, north-east Brazil. *Trop Med Int Health* 6: 635-642.
15. Teixeira TR, Medronho RA (2008) Socio-demographic factors and the dengue fever epidemic in 2002 in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica* 24: 2160-2170.
16. Siqueira JB, Martelli CM, Maciel IJ, Oliveira RM, Ribeiro MG, et al. (2004) Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. *Am J Trop Med Hyg* 71: 646-651.
17. IBGE (2010). Censo Demográfico 2010 - Resultados do universo. Available at: <http://www.ibge.gov.br>. Accessed March 15, 2013.
18. Environmental Systems Research Institute (2011) ArcGIS Desktop: Release 9. Redlands, CA.
19. IBGE (2005). Topographic Maps (edited) - Scale 1:1,000,000. Available at: http://www.ibge.gov.br/english/geociencias/default_prod.shtm#. Accessed February 4, 2014.
20. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV (1992) Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30: 545-551.
21. BRASIL (2009) Guia de Vigilância Epidemiológica. In: Saúde Md, Saúde SdVe, editors.
22. R Development Core Team (2010) R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
23. Mattos Almeida MC, Caiaffa WT, Assunção RM, Proietti FA (2007) Spatial Vulnerability to Dengue in a Brazilian Urban Area During a 7-Year Surveillance. *Journal of Urban Health* 84: 334-345.
24. Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MRV (2005) Identification of places with potential transmission of dengue fever in Porto Alegre using Geographical Information Systems. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38: 246-250.
25. Costa JV, Donalisio MR, Silveira LVdA (2013) Spatial distribution of dengue incidence and socio-environmental conditions in Campinas, São Paulo State, Brazil, 2007. *Cadernos de Saúde Pública* 29: 1522-1532.

26. Mondini A, Chiaravalloti Neto F (2007) Socioeconomic variables and dengue transmission. *Revista de Saúde Pública* 41: 923-930.
27. Mondini A, Chiaravalloti-Neto F (2008) Spatial correlation of incidence of dengue with socioeconomic, demographic and environmental variables in a Brazilian city. *Science of The Total Environment* 393: 241-248.
28. Costa AIPd, Natal D (1998) Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública* 32: 232-236.
29. Teixeira MD, Barreto ML, Costa Mda C, Ferreira LD, Vasconcelos PF, et al. (2002) Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop Med Int Health* 7: 757-762.
30. Vasconcelos PF, Lima JW, da Rosa AP, Timbó MJ, da Rosa ES, et al. (1998) Dengue epidemic in Fortaleza, Ceará: randomized seroepidemiologic survey. *Revista de Saúde Pública* 35: 447-454.
31. Vasconcelos PFdC, Lima JWO, Raposo ML, Rodrigues SG, Rosa JFSTd, et al. (1999) Inquérito soro-epidemiológico na Ilha de São Luis durante epidemia de dengue no Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32: 171-179.
32. CUNHA MDCM, CAIAFFA WT, OLIVEIRA CDL, KROON EG, PESSANHA JEM, et al. (2008) Associated Factors to Infection by Dengue Virus in the Municipality of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil: Individual Characteristics and Intra-urban Differences. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 17: 217-230.
33. Braga C, Luna CF, Martelli CM, Souza WVd, Cordeiro MT, et al. (2010) Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of Recife, Brazil. *Acta Tropica* 113: 234-240.
34. Castro M, Sánchez L, Pérez D, Sebrango C, Shkedy Z, et al. (2013) The Relationship between Economic Status, Knowledge on Dengue, Risk Perceptions and Practices. *PLoS ONE* 8: e81875.
35. Almeida ASd, Medronho RdA, Valencia LIO (2009) Spatial analysis of dengue and the socioeconomic context of the city of Rio de Janeiro (Southeastern Brazil). *Rev Saude Publica* 43: 666-673.
36. Resendes APdC, Silveira NAPrd, Sobroza PC, Souza-Santos R (2010) Determination of priority areas for dengue control actions. *Rev Saude Publica* 44: 274-282.
37. Schmidt WP, Suzuki M, Thiem VD, White RG, Tsuzuki A, et al. (2011) Population density, water supply, and the risk of dengue fever in Vietnam: cohort study and spatial analysis. *PLoS Med* 8: e1001082.
38. Stoddard ST, Forshey BM, Morrison AC, Paz-Soldan VA, Vazquez-Prokopec GM, et al. (2013) House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 994-999.
39. Mammen MP, Pimgate C, Koenraadt CJ, Rothman AL, Aldstadt J, et al. (2008) Spatial and temporal clustering of dengue virus transmission in Thai villages. *PLoS Med* 5: e205.
40. BRASIL (2011) Dengue: diagnóstico e manejo clínico. In: Saúde Md, editor. 4 ed. Brasília.

Tabela 1. Características dos 98 setores censitários (SC) que compõem a área de estudo em Pau da Lima, Salvador.

	Média	Desvio padrão	Mediana	Intervalo Min-Máx	IIQ*
Ambientais					
Área (m ²)	37.989	45.922	24.910	6.931 - 277.700	15.690 - 38.330
Altitude média ¹ (m)	64,1	11,1	65,0	35,9 - 93,5	55,6 - 71,6
Amplitude da altitude ² (m)	33,4	13,3	35,0	1,43 - 60,0	29,7 - 41,9
Distância do centróide do SC à USSM (100 m) ³	8,2	4,3	7,8	0,7 - 19,5	4,5 - 11,4
Demográficas					
População	779,1	264,8	756,5	290 - 1.723	572,8 - 924,0
Número de domicílios	251,6	89,1	234,0	93,0 - 619,0	190,8 - 295,8
Densidade populacional (100 hab/km ²)	330,8	180,5	324,0	19,3 - 1.204,0	217,4 - 407,2
Densidade de domicílios (100 dom/km ²)	108,8	65,1	101,8	5,8 - 368,8	63,4 - 133,8
Média de idade	30,0	2,7	29,9	24,1 - 36,2	28,2 - 31,7
Percentual de habitantes com <15 anos	22,8	5,3	22,8	11,0 - 34,7	21,0 - 26,3
Socioeconômicas					
Percentual de habitantes negros	31,6	8,8	31,8	15,1 - 57,4	24,2 - 37,9
Percentual de analfabetos ⁴	5,5	3,8	4,9	0,0 - 16,1	2,8 - 7,1
Percentual de domicílios com:					
Renda mensal per capita até 1 salário mínimo	71,9	20,7	78,3	21,6 - 95,8	71,5 - 86,0
Esgotamento sanitário inadequado ⁵	15,8	26,4	2,0	0,0 - 98,2	0,4 - 18,4
Abastecimento de água inadequado ⁶	1,2	3,3	0,3	0,0 - 27,8	0,0 - 1,1
Coleta de lixo inadequada ⁷	4,2	8,5	0,4	0,0 - 47,7	0,0 - 4,5
Densidade domiciliar média	3,1	0,3	3,2	2,5 - 3,9	2,9 - 3,3

*Intervalo inter-quartilico

¹Em relação ao nível do mar²Diferença entre o ponto mais alto e o mais baixo do SC³Distância de 100 em 100 metros até a Unidade de Saúde São Marcos⁴Percentual de habitantes analfabetos entre aqueles com 15 anos ou mais⁵Ausência de ligação da canalização das águas servidas e dos dejetos a um sistema geral de coleta ou à fossa séptica que passe por tratamento ou decantação⁶Ausência de abastecimento de água pela rede geral de provimento de água tratada⁷Ausência de coleta do lixo por serviço de limpeza

Tabela 2. Fatores associados à detecção de dengue em Pau da Lima, 2009-2010, segundo análise univariada, segundo análise multivariada Poisson log-normal e segundo análise espacial utilizando o modelo condicional auto-regressivo.

Variáveis	Univariada		Múltipla [†]		Espacial [‡]	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
<i>Ambientais</i>						
Altitude média (m)	0,98	0,96 - 0,99*	-	-	-	-
Amplitude da altitude (m)	1,03	1,01 - 1,04*	-	-	-	-
Distância do centróide do SC à USSM (100 m)	0,86	0,84 - 0,90*	0,91	0,88 - 0,95*	0,86	0,79 - 0,93*
<i>Demográficas</i>						
Densidade populacional (100 hab/km ²)	1,00	1,00 - 1,00	-	-	-	-
Densidade de domicílios (100 dom/km ²)	1,00	1,00 - 1,00**	-	-	-	-
Percentual de habitantes com até 15 anos	1,11	1,07 - 1,15*	-	-	-	-
Média de idade	0,84	0,78 - 0,90*	-	-	-	-
<i>Socioeconômicas</i>						
Percentual de habitantes negros	1,07	1,05 - 1,09*	1,02	1,00 - 1,04*	-	-
Percentual de analfabetismo	1,13	1,08 - 1,19*	-	-	-	-
Densidade domiciliar média	5,26	2,70 - 10,52*	-	-	-	-
Percentual de domicílios com:						
Renda mensal per capita até 1 salário mínimo	1,04	1,03 - 1,05*	1,02	1,01 - 1,03*	1,02	1,01 - 1,04*
Esgotamento sanitário inadequado	1,00	0,99 - 1,01	-	-	-	-
Abastecimento de água inadequado	0,97	0,91 - 1,04	-	-	-	-
Coleta de lixo inadequada	1,02	1,00 - 1,04**	-	-	-	-

*P<0,05

**P<0,20

†DIC=451,29

‡DIC=438,25

Tabela 3. Fatores associados à detecção de doença febril aguda não dengue em Pau da Lima, 2009-2010, segundo análise univariada, segundo análise multivariada Poisson log-normal e segundo análise espacial utilizando o modelo condicional auto-regressivo.

Variáveis	Univariada		Múltipla [†]		Espacial [‡]	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
<i>Ambientais</i>						
Altitude média (m)	0,98	0,97 - 1,00*	-	-	-	-
Amplitude da altitude (m)	1,01	1,00 - 1,08**	-	-	-	-
Distância do centróide do SC à USSM (100 m)	0,87	0,84 - 0,91*	0,91	0,88 - 0,93*	0,87	0,81 - 0,93*
<i>Demográficas</i>						
Densidade populacional (100 hab/km ²)	1,00	1,00 - 1,00	-	-	-	-
Densidade de domicílios (100 dom/km ²)	1,00	1,00 - 1,00	-	-	-	-
Percentual de habitantes com até 15 anos	1,07	1,04 - 1,11*	-	-	-	-
Média de idade	0,90	0,84 - 0,97*	1,17	1,09 - 1,25*	1,10	1,02 - 1,19*
<i>Socioeconômicas</i>						
Percentual de habitantes negros	1,06	1,04 - 1,08*	1,03	1,02 - 1,05*	1,02	1,01 - 1,04*
Percentual de analfabetismo	1,09	1,04 - 1,15*	-	-	-	-
Densidade domiciliar média	3,99	2,24 - 7,09*	-	-	-	-
Percentual de domicílios com:						
Renda mensal per capita até 1 salário mínimo	1,02	1,02 - 1,03*	1,03	1,02 - 1,04*	1,03	1,01 - 1,04*
Esgotamento sanitário inadequado	1,00	0,99 - 1,01	-	-	-	-
Abastecimento de água inadequado	0,97	0,92 - 1,03	-	-	-	-
Coleta de lixo inadequada	1,01	0,99 - 1,04	-	-	-	-

*P<0,05

**P<0,20

†DIC=633,21

‡DIC=611,08

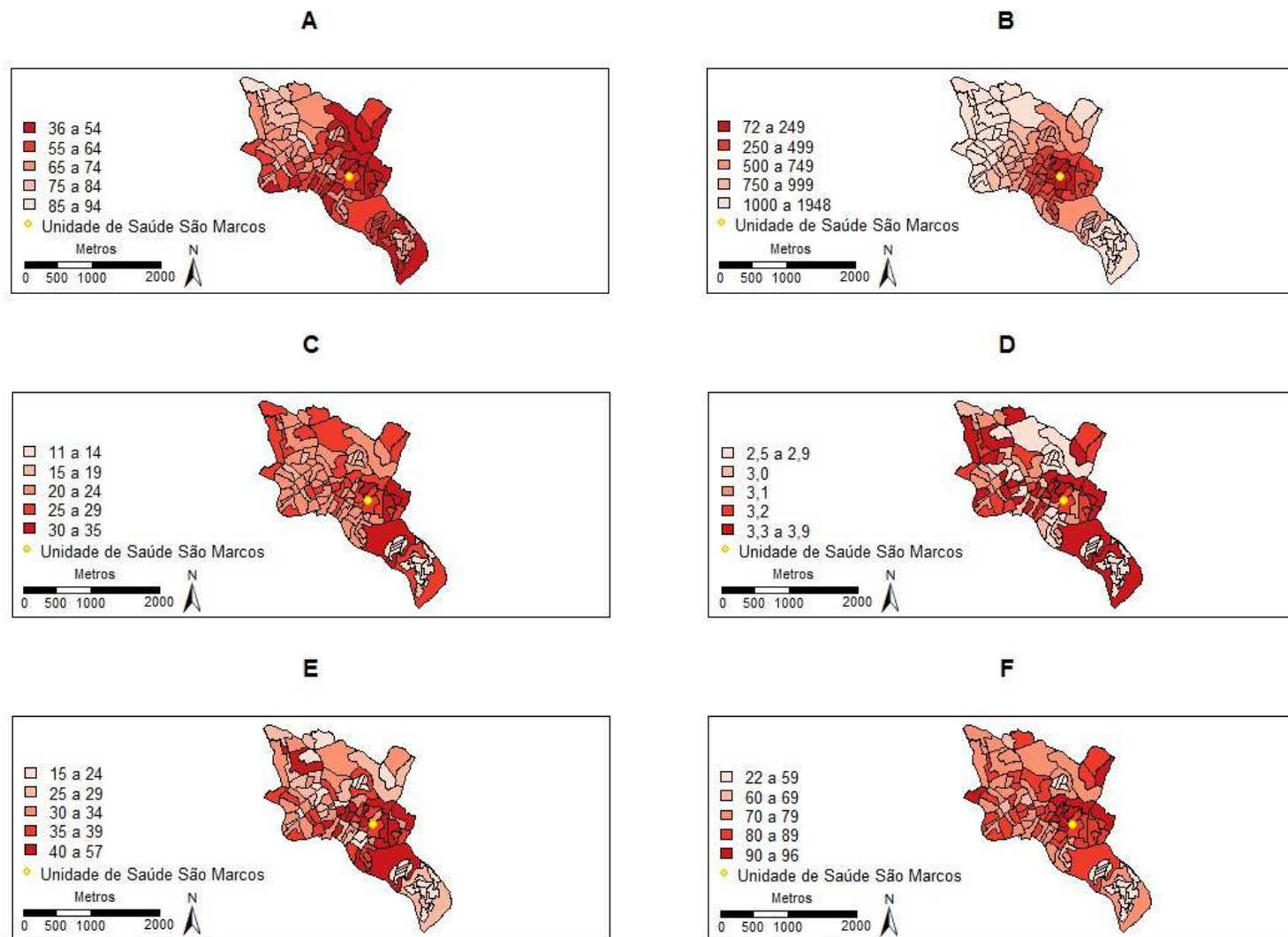


Figura 1. Distribuição espacial das principais características dos setores censitários que compõem a área de estudo. A: Altitude média, em metros; B: distância, em metros, do centroide do setor censitário à Unidade de Saúde São Marcos; C: percentual de habitantes com até 15 anos; D: densidade domiciliar média; E: percentual de negros; F: percentual de domicílios com renda per capita mensal de até 1 salário mínimo.

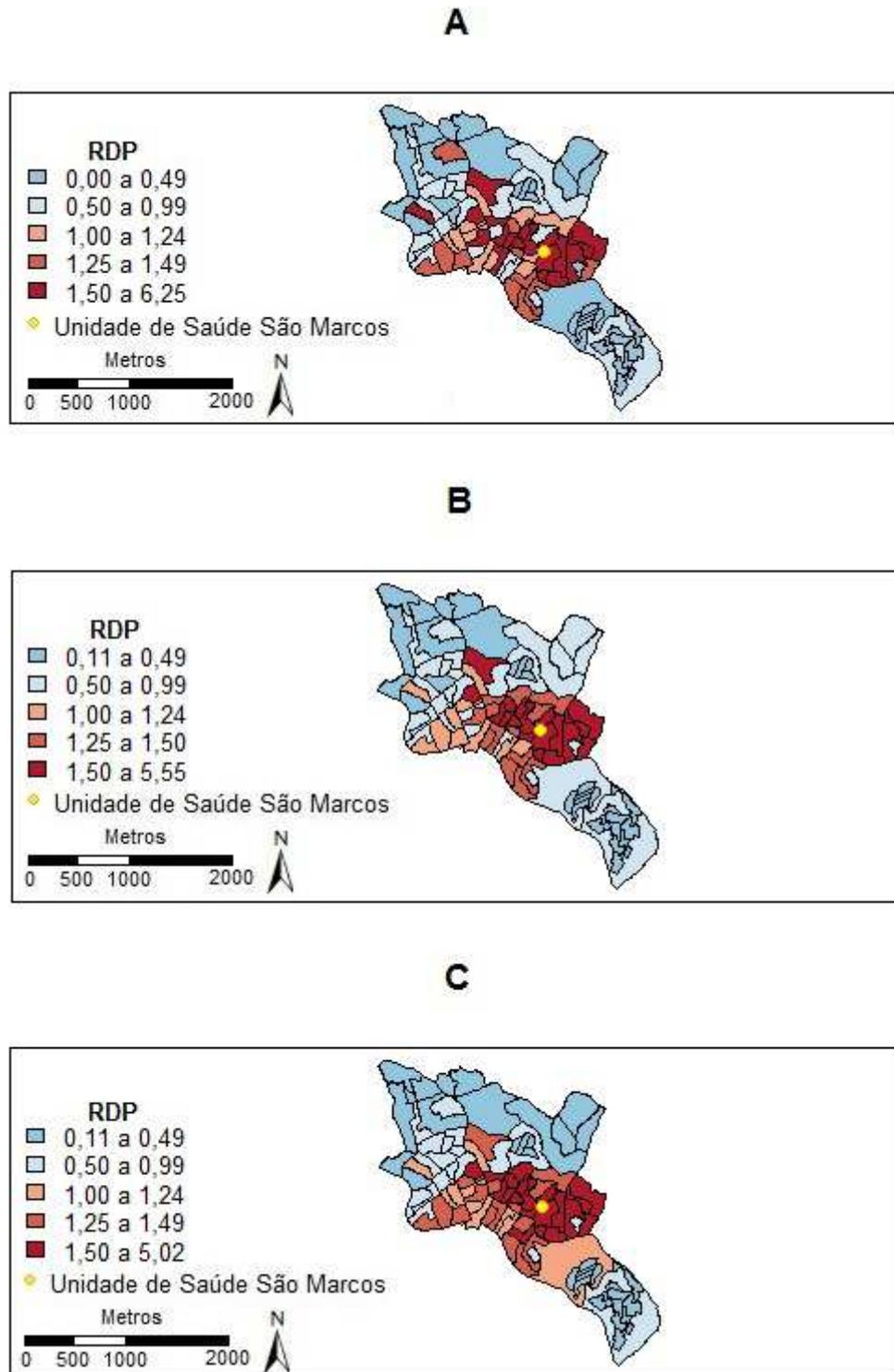


Figura 2. Razão do risco de detecção de dengue padronizada (RDP) bruta (A) e ajustada para as variáveis distância à unidade de saúde, percentual de negros e renda pelo modelo multivariado Poisson log-normal (B) e para as variáveis distância à unidade de saúde e renda pelo modelo multivariado condicional auto-regressivo (C).

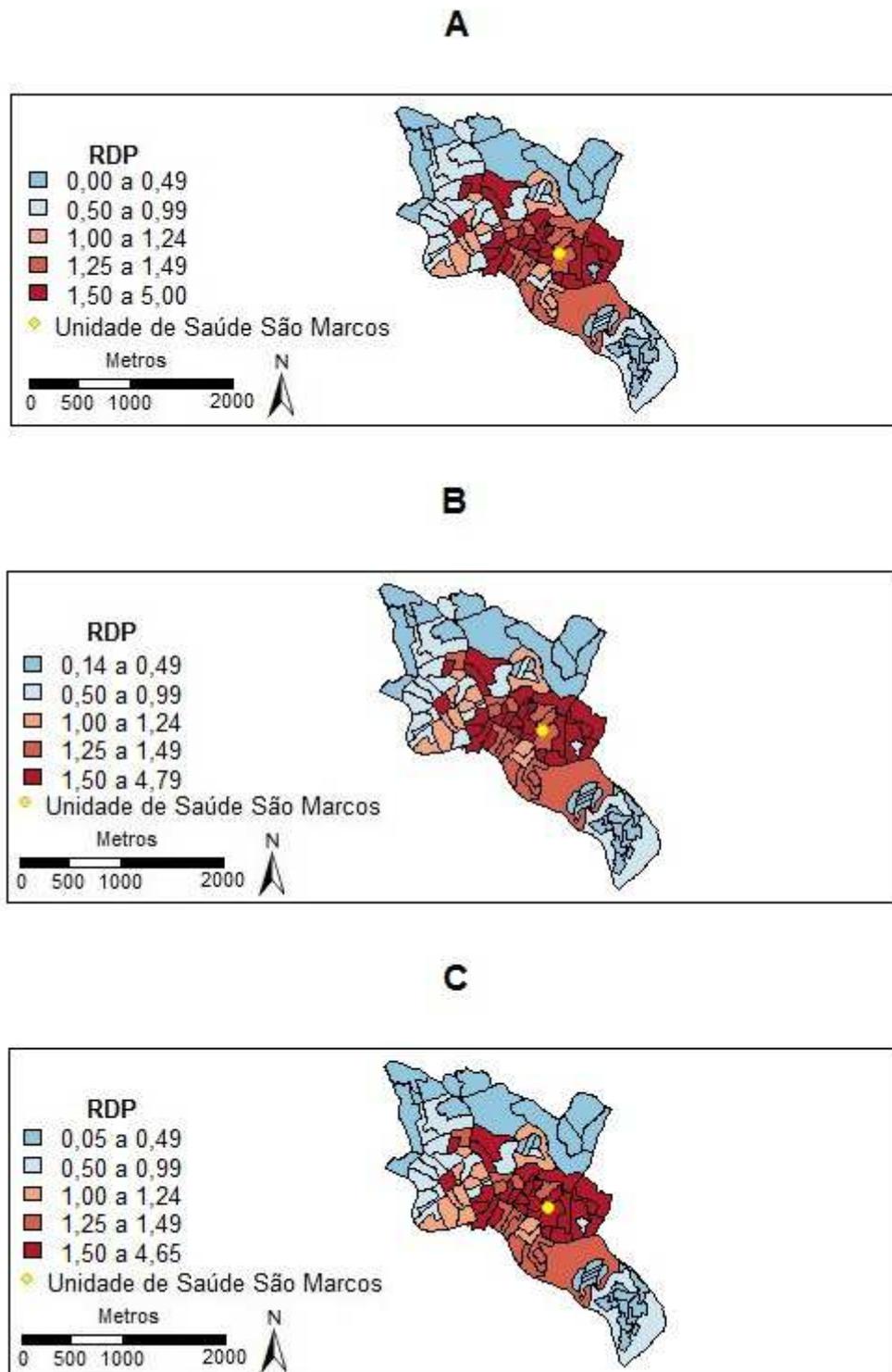


Figura 3. Razão do risco de detecção de doença febril aguda não dengue padronizada (RDP) bruta (A) e ajustada para as variáveis distância à unidade de saúde, média de idade, percentual de negros e renda pelos modelos multivariados Poisson log-normal (B) e condicional auto-regressivo (C).

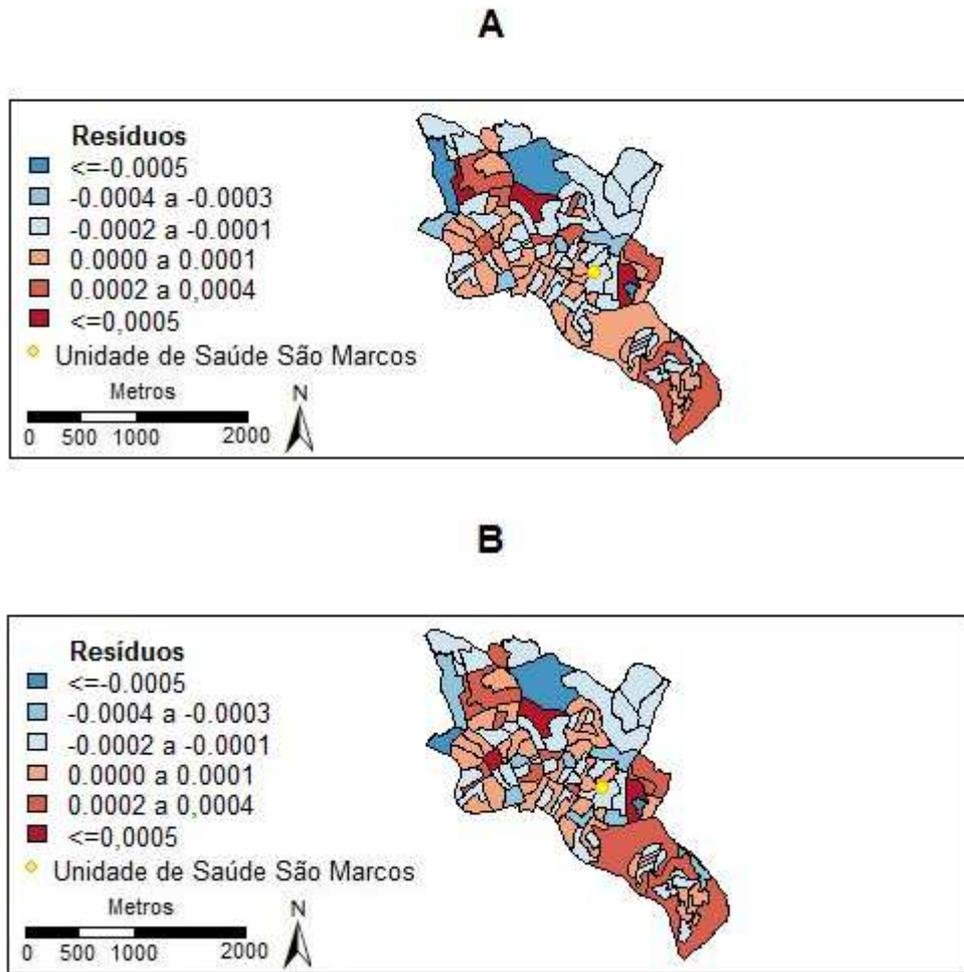


Figura 4. Distribuição espacial do resíduo do modelo final condicional auto-regressivo para detecção de dengue (A) e de doença febril aguda não dengue (B).



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA

**INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA – ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA –
PPGSC
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA**

QUALIFICAÇÃO DE MESTRADO

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E DETERMINANTES ECOLÓGICOS
PARA DENGUE EM UMA COMUNIDADE URBANA DE
SALVADOR, BAHIA**

MARIANA KIKUTI

Salvador – Brasil

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – UFBA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA – ISC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA – PPGSC
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E DETERMINANTES ECOLÓGICOS
PARA DENGUE EM UMA COMUNIDADE URBANA DE
SALVADOR. BAHIA**

Qualificação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Área de concentração Epidemiologia, para obtenção do grau de Mestre.

Autoria: Mariana Kikuti

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro

Salvador – Brasil

2013

Sumário

1. Introdução.....	4
2. Revisão de literatura	6
2.1. Agente etiológico da dengue	6
2.2. Ciclo epidemiológico e vetores.....	7
2.3. Dinâmica de transmissão viral.....	8
2.4. Patogênese	8
2.5. Manifestações clínicas.....	9
2.6. Diagnóstico.....	11
2.7. Fatores de risco para infecção por dengue.....	13
3. Pergunta de investigação.....	15
4. Objetivos	15
4.1 Geral	15
4.2 Específicos	16
5. Referencial teórico.....	16
6. Justificativa	20
7. Metodologia	21
7.1. Desenho, população de estudo e fontes de dados.....	21
7.2. Sistema de vigilância para síndrome febril aguda em Pau da Lima	22
7.3. Procedimentos laboratoriais	23
7.4. Definições de caso de dengue	23
7.5. Definição das variáveis.....	24
7.6. Plano de análise	25
8. Aspectos éticos.....	27
9. Limitações.....	28
10. Análise de viabilidade	29
11. Cronograma de execução	31
12. Referências Bibliográficas.....	32

1. Introdução

Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas no mundo vivem em situação de risco para se infectar por dengue (MACIEL *et al.*, 2008; GUZMAN *et al.*, 2010), havendo cerca 390 milhões de infecções por ano, das quais 96 milhões se manifestam clinicamente (BHATT *et al.*, 2013). Nos anos recentes, mais especificamente a partir da década de 1980, houve um aumento abrupto de notificações de dengue, alcançando 69 países em 2001 (NATHAN; DAYAL-DRAGER, 2006; MACIEL *et al.*, 2008; GUZMAN *et al.*, 2010).

Nas Américas, o primeiro relato de dengue foi nos Estados Unidos na década de 1790, de onde se espalhou para a América Latina (GOMEZ-DANTES; WILLOQUET, 2009). Entre as décadas de 1940 e 1970, lançou-se através da Organização Mundial da Saúde (OMS) uma campanha de erradicação do mosquito vetor da dengue *Aedes aegypti* na América Latina, conseguindo a erradicação em 21 países. Apenas um genotipo viral (DEN-2) parecia continuar em circulação segundo evidências sorológicas de pacientes de Trinidad e Tobago, Cuba e Panamá, porém sem a ocorrência de epidemias (HALSTEAD, 2006). A reintrodução da dengue nas Américas se deu por volta da década de 1970, com epidemias na Venezuela e em ilhas do Caribe. Desde então, a partir da década de 1980, a incidência de dengue vem apresentando tendência crescente com característica cíclica (picos a cada 3 e 5 anos), sendo a América Latina responsável em 2002 por mais de 1 milhão de casos reportados (MACIEL *et al.*, 2008; GUZMAN *et al.*, 2010; LAUGHLIN *et al.*, 2012).

No Brasil, a reintrodução do vírus da dengue se deu na década de 1980, em Roraima (sorotipos DEN-1 e DEN-4), quando foi possível controlar a nível regional a sua transmissão (MACIEL *et al.*, 2008). Em seguida, houve nova introdução também pelos portos do Rio de Janeiro (sorotipo DEN-1) em 1986, de onde foi possível sua disseminação para as demais regiões do país. Em seguida, o país presenciou a entrada do sorotipo DEN-2 em 1990 e do sorotipo DEN-3 em 2000. Com a entrada no país dos novos sorotipos o país ficou susceptível a epidemias, a maior delas registrada em 2002 com mais de 1,2 milhão de casos notificados devido à cocirculação dos vírus DEN-1, DEN-2 e DEN-3 (TEIXEIRA *et al.*, 2005; MACIEL *et al.*, 2008). Nos últimos anos, o Brasil tem sido responsável por cerca de 70% dos casos notificados nas Américas, e os dados apontam tendência de crescimento na

incidência de dengue no país (SIQUEIRA *et al.*, 2005). De 2000 a 2010, a incidência de dengue no Brasil variou de cerca de 40 a 450 casos para cada 100.000 habitantes em 2004 e 2002, respectivamente (BRASIL, 2011c). Porém, a incidência da doença é heterogênea entre as regiões, sendo as regiões Norte, Nordeste e Sudeste as mais acometidas (MACIEL *et al.*, 2008). Com a recente reintrodução do sorotipo 4 no Brasil em 2010 e sua distribuição por diferentes regiões do país, foram registrados mais de 1 milhão de casos em 2010 e mais de 600.000 casos em 2011, sendo os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Amazonas e Ceará responsáveis por mais de 50% das notificações em 2011 (BRASIL, 2011a; SESAB, 2011; TEMPORAO *et al.*, 2011; ROCCO *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2013). Na Bahia, a incidência para o período de 2000 a 2010 variou de cerca de 40 casos de dengue para cada 100.000 habitantes em 2004 a cerca de 600 casos por 100.000 habitantes em 2002, seguindo o padrão observado no Brasil (BRASIL, 2011c). Em 2012, a incidência de dengue no estado foi de 44 casos para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2013).

Com elevada ocorrência ao longo do globo e milhões de pessoas em risco de infecção, as consequências econômicas da dengue tem despertado o interesse de pesquisadores. Em Porto Rico, estimam-se gastos médios anuais de cerca de 39 milhões de dólares com a enfermidade sendo a maior parte do custo pago individualmente pela população (48%), seguido de 24% dos custos bancados pelo governo, 22% por seguradoras e 7% por empregadores (HALASA *et al.*, 2012). O Brasil é o país das Américas com maior ônus econômico gerado pela dengue, responsável por 42% de todos os gastos na região. Estima-se que sejam gastos para cada caso ambulatorial de dengue no Brasil cerca de US\$400, incluindo gastos diretos e indiretos, enquanto que para cada caso hospitalizado no país o custo é de US\$900 (SHEPARD *et al.*, 2011). Na tentativa de reduzir a carga da doença no mundo, esforços tem sido feitos no planejamento de ações preventivas tendo como alvo os principais determinantes da transmissão da dengue, como os fatores ambientais. A maioria destas ações foca-se na diminuição de sítios que permitam a reprodução e no controle da população do mosquito vetor. Porém, para atingir este objetivo é necessária uma ampla gama de atividades que envolvem desde o controle vetorial através de químicos quanto melhorias nas condições de vida e habitação das pessoas, passando também por mudanças comportamentais que propiciem tal

realização (GOMEZ-DANTES; WILLOQUET, 2009; TAPIA-CONYER *et al.*, 2012). É importante ressaltar que características coletivas como as condições de habitação da população podem exercer um papel na dinâmica da transmissão desta enfermidade, sem desconsiderar fatores ambientais e biológicos de exposições individuais na determinação da dengue. Desta forma, o Ministério da Saúde incluiu no Plano Nacional de Combate à Dengue, em 2002, estratégias de melhorias de saneamento ambiental que inclui ações como o fomento da limpeza urbana e coleta regular de lixo (BRASIL, 2002).

A influência de características de vizinhança na ocorrência de dengue não está completamente esclarecida, havendo sido descritas algumas associações entre dengue e precariedade do sistema de esgotamento sanitário, densidade demográfica, entre outros (FLAUZINO *et al.*, 2009). Neste sentido, pesquisas com este objeto de estudo contribuem para um melhor entendimento da dinâmica de transmissão da dengue e podem gerar informações potencialmente úteis para guiar políticas e intervenções em saúde visando diminuir a carga desta doença na comunidade.

2. Revisão de literatura

2.1. Agente etiológico da dengue

A dengue é uma doença febril aguda causada por um arbovírus (transmitido por artrópodes) com envelope lipopolissacarídeo, medindo de 40-50 nm de diâmetro e pertencente ao gênero *Flavivirus* (GUZMAN *et al.*, 2010; SIMMONS *et al.*, 2012). Seu genoma é composto de RNA fita simples positiva de aproximadamente 11 kb de comprimento que codifica três proteínas estruturais (capsídeo - C, membrana - M, e envelope glicoproteico - E) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (GUZMAN *et al.*, 2010). O vírus da dengue possui quatro sorotipos virais (DEN-1 a 4) geneticamente relacionados, mas antígenicamente distintos com até 30% de divergência entre suas poliproteínas, o que conferem imunidade específica durante toda a vida para cada sorotipo (GUBLER, 1998; WHO, 2007).

Também podem ser subclassificados de acordo com a variação filogenética em subtipos (ou genótipos), tendo sido identificados até o momento três subtipos de DEN-1, seis de DEN-2, quatro de DEN-3 e quatro de DEN-4 (WHO, 2007).

2.2. Ciclo epidemiológico e vetores

O principal vetor da dengue é o mosquito *Aedes aegypti*, provavelmente originário da África e disseminado através do comércio de escravos nos séculos XVI a XIX para regiões tropicais e subtropicais, principalmente entre as latitudes 35°N e 15°S (KYLE; HARRIS, 2008; WHO, 2009). É uma espécie atualmente bem adaptada a ambientes urbanos e eficiente na transmissão da dengue pela preferência de oviposição em recipientes de água artificiais, alimentação de sangue humano e permanência em ambientes urbanos (RIGAU-PÉREZ *et al.*, 1998; KYLE; HARRIS, 2008). A fêmea do mosquito *Aedes aegypti* pode passar sua vida toda em ambientes peridomésticos, o que sugere que as pessoas podem exercer papel mais importante que os mosquitos na disseminação viral dentro e entre comunidades (WHO, 2009). O mosquito *Aedes albopictus* é o segundo vetor mais importante da dengue. Originário do Sudeste Asiático e do Pacífico e amplamente distribuído, inclusive em regiões mais ao norte do Equador que o *Aedes aegypti*, seus ovos podem inclusive sobreviver a temperaturas mais baixas como as do inverno europeu (KYLE; HARRIS, 2008).

Suspeita-se que a dengue urbana tenha se originado das florestas do Sudeste Asiático e África através de um ciclo silvestre cujos vetores eram mosquitos do gênero *Aedes* e acometendo, além dos primatas não humanos, os humanos que viviam em regiões próximas à mata (KYLE; HARRIS, 2008; WHO, 2009). As fêmeas do mosquito se alimentam de sangue humano, podendo eventualmente ingerir o vírus da dengue se este indivíduo se encontra em fase de viremia. O vírus só será retransmitido através de novos repastos sanguíneos após um período de 8 a 12 dias de incubação no mosquito, quando irá se disseminar no mosquito e ele permanecerá infectado pelo resto da sua vida. Muitos fatores influenciam a dinâmica da transmissão viral, incluindo fatores ambientais, climáticos (que influenciam diretamente a biologia do vetor) e imunogênicos (WHO, 2009).

2.3. Dinâmica de transmissão viral

A explicação para as diferentes apresentações epidemiológicas e clínicas da dengue não é completamente entendida. Falar da dinâmica de transmissão da dengue compreende entender quais os fatores determinantes da infecção, bem como os responsáveis pela sua distribuição, frequência e gravidade. Estão envolvidos na dinâmica básica da transmissão viral da dengue fatores relacionados ao mosquito vetor, ao hospedeiro humano e ao vírus (TEIXEIRA *et al.*, 1999). Porém, a inter-relação entre estes três elos se dá por caminhos complexos que envolvem domínios eco-biológico, político-econômicos e comunitários. O domínio eco-biológico refere-se basicamente a fatores que influenciam a ecologia do vetor (temperatura, pluviosidade), enquanto que o domínio político-econômico compreende a macroeconomia e como ela se reflete em políticas sociais e de saúde. Já o domínio comunitário consiste principalmente da coesão social e práxis da população acerca da prevenção da dengue. Mediando os domínios eco-biológico e político-econômico encontram-se, por exemplo, características de saneamento básico como esgotamento sanitário e abastecimento de água. Na inter-relação entre os domínios eco-biológico e comunitários encontram-se práticas da população que propiciam a proliferação do vetor, e entre os domínios político-econômico e comunitário encontram-se as condições de moradia da população, por exemplo (CAPRARA *et al.*, 2009). Desta forma, a organização do espaço geográfico nos grandes centros e os comportamentos humanos que propiciam a proliferação do vetor consistem em fatores fundamentais para a circulação viral.

2.4. Patogênese

A patogênese da dengue envolve a interação entre a imunidade do hospedeiro e fatores intrínsecos ao vírus e ainda não é completamente compreendida. O vírus da dengue não possui mecanismos diretos de patogênese no mosquito vetor e a sua infecção depende de elevada carga virêmica nos hospedeiros, o que pode representar um fator importante na seleção de cepas mais patogênicas aos homens. Nestes, as células-alvo do vírus parecem ser células da linhagem monócitos-macrófagos de órgãos linfoides, pulmão e fígado, embora

também se tenha relatado isolamento viral de células mononucleares de sangue periférico. Há um claro envolvimento do envelope proteico viral na definição de células-alvo, porém os receptores dos epítomos virais e fragmentos específicos envolvidos na ligação viral ainda não foram esclarecidos. Sabe-se apenas que se trata de um processo envolvendo diversas moléculas das células-alvo e diversos epítomos virais, para então seguir-se com a ligação, invaginação e replicação viral (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000).

A patogenicidade de formas clínicas graves de dengue abrange diversas teorias. A teoria da imunoamplificação dependente de anticorpos consiste na infecção prévia por outro sorotipo viral levando à ligação de anticorpos não neutralizantes ao vírus da nova infecção por dengue formando complexos que se ligam a receptores Fc de monócitos-macrófagos. Este processo leva à iniciação e estímulo de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ e ativa a produção de citocinas e interferon γ , resultando na suprarregulação de receptores Fc e da expressão do MHC (ROTHMAN; ENNIS, 1999). Porém, este processo de imunoamplificação é encontrado também em outras enfermidades, não resultando necessariamente em hemorragias, o que sugere que outros fatores estejam envolvidos na progressão para formas clínicas graves de dengue (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000). Não obstante, a correlação entre a síndrome da permeabilidade vascular e infecções secundárias de dengue é contestada, e fatores como etnia, idade e momento da infecção devem ser considerados. Outras teorias acerca da patogenicidade do dengue na progressão para formas clínicas graves da doença são a produção anormal de células T, mimetismo molecular resultando em reação autoimune, fatores de virulência viral e ação direta do vírus durante a replicação viral em células endoteliais levando à doença hemorrágica (HALSTEAD, 2012).

2.5. Manifestações clínicas

Após um período de incubação de cerca de 4 a 7 dias, a doença causada pelo vírus da dengue pouco se diferencia das demais doenças febris agudas em termos de manifestações clínicas. Apresenta um amplo espectro clínico, desde casos oligossintomáticos até manifestações graves e pode ser dividida em três

fases: febril, crítica e de recuperação. A fase febril tem início abrupto e duração de 2 a 7 dias acompanhada geralmente de exantema, mialgia, artralgia e cefaleia. A fase crítica se inicia após a fase febril com a defervescência, o aumento da permeabilidade vascular pode ocorrer com perda plasmática significativa em 24 a 48 horas. Para os pacientes que superam a fase crítica, a fase de recuperação se dá pelas próximas 24 a 48 horas com a reabsorção do fluido extravascular e a involução dos sinais clínicos manifestados (WHO, 2009).

As manifestações clínicas de dengue são classificadas em febre da dengue, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue (WHO, 1999). Na febre da dengue (ou dengue clássica) os principais sinais clínicos e sintomas são a febre alta e de início abrupto acompanhada de sintomas não específicos como cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos e exantema, e podem ser acompanhados de manifestações hemorrágicas como petéquias, gengivorragia, epistaxe e melena (GUBLER, 1998; RIGAU-PÉREZ *et al.*, 1998; BRASIL, 2011b). As manifestações graves compõem a febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCH). A FHD é caracterizada por febre, acompanhada de sinais hemorrágicos leves a graves como petéquias, lesões púrpuras e equimoses, de trombocitopenia e de sinais de extravasamento plasmático (como aumento do hematócrito e efusão pleural), além dos sinais e sintomas clínicos apresentados nos casos de dengue clássica. O desenvolvimento de FHD aumenta a probabilidade de choque, principalmente devido à perda significativa de sangue. A síndrome do choque da dengue compreende a FHD com sinais de comprometimento circulatório e hipotensão (GUBLER, 1998; RIGAU-PÉREZ *et al.*, 1998).

Esta classificação se mostrava pouco útil para o manejo clínico do paciente. A classificação mais recente proposta pela OMS com relação ao diagnóstico de dengue baseado nas manifestações clínicas para guiar as intervenções médicas aos pacientes inclui as categorias: dengue (com e sem sinais de alarme) e dengue grave (WHO, 2009). É considerado caso provável de dengue clássica quando o paciente mora ou viajou para área endêmica e que apresenta febre acompanhada de 2 dos seguintes sintomas: náuseas/vômitos, eritema, dores, prova do laço positiva, leucopenia e algum sinal de alarme. Os sinais de alarme consistem em: dor abdominal, vômito persistente, sangramento de mucosas, letargia, hepatomegalia e

aumento do hematócrito com trombocitopenia. A confirmação laboratorial é de especial importância quando o paciente não apresenta sinais de extravasamento plasmático. É considerada dengue grave quando o paciente apresenta extravasamento plasmático significativo levando a choque e acúmulo de fluidos com angústia respiratória, hemorragias graves e importante comprometimento de órgãos (WHO, 2009). Este novo critério tem sido bem aceito e bem avaliado por facilitar a triagem e acompanhamento do estado clínico do paciente, além de ter se mostrado eficaz na classificação de gravidade de pacientes pediátricos (AKBAR *et al.*, 2012; PRASAD *et al.*, 2013). Porém, questiona-se sua eficiência na classificação de gravidade de pacientes adultos e sua utilidade na pesquisa científica (HALSTEAD, 2013; THEIN *et al.*, 2013).

No Brasil, a suspeita de dengue se dá quando o paciente que tem história epidemiológica de risco para dengue apresenta quadro febril agudo de duração máxima de sete dias acompanhado de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema. A classificação de caso é retrospectiva a fim de comparar a situação epidemiológica entre diferentes regiões. Os casos são classificados em dengue clássica, febre hemorrágica da dengue e dengue com complicações, sendo esta última definida como todo caso grave que não se enquadra nos critérios de 1999 de FHD da OMS e quando a classificação de dengue clássica é insatisfatória (BRASIL, 2011b).

2.6. Diagnóstico

Um diagnóstico preciso de dengue é importante tanto para melhorar a qualidade dos dados de vigilância como no manejo clínico do paciente. A confirmação laboratorial é fundamental, e deve considerar a fase da doença em que o paciente se encontra, tipo de infecção, bem como as vantagens e limitações de cada método diagnóstico (KAO *et al.*, 2005).

Diferentes técnicas diagnósticas estão disponíveis e a confirmação laboratorial de dengue pode ser baseada em métodos diretos como detecção do vírus, do seu ácido nucleico ou de antígeno viral específico e de métodos indiretos que envolvem a detecção de anticorpos. Exemplos de métodos diretos são

isolamento viral, reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR), reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR), detecção de antígenos virais como a proteína não-estrutural NS1 por imunoensaio enzimático (ELISA) de captura. Estes métodos diretos são recomendados até o sétimo dia após o início dos sintomas e apresentam sensibilidade variando entre 40 a 100% e especificidade de 92 a 100% (TANG; OOI, 2012), de acordo com o tipo de infecção, sorotipo viral, entre outros.

A detecção do genoma viral por técnicas moleculares permite a rápida identificação dos sorotipos presentes em áreas endêmicas, além de possuir alta sensibilidade na detecção dos quatro sorotipos virais. A qRT-PCR, além de ser mais sensível, permite o processamento de uma maior quantidade de amostras, aumentando a eficiência do diagnóstico, e pode ser usada para resultados qualitativos ou quantitativos (TELES *et al.*, 2005; CORDEIRO, 2012).

A proteína não-estrutural NS1 do vírus da dengue é altamente conservada e está presente nos quatro sorotipos virais. Desta maneira, sua detecção representa uma boa opção na fase aguda da doença. Porém, esta técnica não é capaz de distinguir o sorotipo responsável pela infecção e a sua sensibilidade é relativa ao tipo de infecção (CORDEIRO, 2012).

Já os métodos indiretos consistem basicamente de técnicas de detecção de anticorpos da classe IgM e IgG, cuja sensibilidade varia de 20 a 100% e especificidade de 52 a 100% e são recomendados a partir do sexto dia após o início dos sintomas (TANG; OOI, 2012). Os anticorpos IgM são produzidos no início da doença e persistem por 60 a 90 dias, tanto para infecções primárias quanto secundárias, porém cerca de 20% dos pacientes com infecção secundária não possuem anticorpos IgM em níveis detectáveis. Já os anticorpos IgG podem ser detectados com títulos baixos em infecções primárias e com títulos mais altos em infecções secundárias, sendo possível a identificação de tipo de infecção segundo a razão IgM/IgG. É importante destacar também a expressiva reação cruzada das técnicas sorológicas com a presença de anticorpos para outros flavivírus, o que é particularmente importante em populações de áreas endêmicas ou com programas de vacinação para febre amarela e encefalite japonesa, por exemplo (TELES *et al.*, 2005; CORDEIRO, 2012).

Segundo a OMS, considera-se provável caso de dengue pacientes com IgM positivo em amostra única ou IgG positivo em amostra única com título igual ou superior a 1.280. Considera-se caso confirmado de dengue pacientes com PCR positivo, isolamento viral positivo, soroconversão de IgM ou soroconversão ou aumento de quatro vezes no título de IgG (WHO, 2009).

2.7. Fatores de risco para infecção por dengue

A infecção por um determinado micro-organismo se dá pela relação entre fatores inerentes ao hospedeiro, ao agente infeccioso e ao ambiente, que no caso da dengue diz respeito à infestação pelo mosquito vetor ou a introdução de um novo sorotipo em populações imunologicamente susceptíveis. Ainda assim, pode-se tentar estimar matematicamente o risco de epidemia por dengue levando em consideração fatores como número de mosquitos fêmeas por hospedeiros humanos, proporção de repastos sanguíneos que produz infecção, duração média da infecção em humanos, proporção de repastos em humanos virêmicos que resultam em mosquitos infectados, coeficiente de mortalidade de mosquitos e períodos de incubação tanto no hospedeiro humano quanto mosquito (KYLE; HARRIS, 2008).

Acredita-se que os principais motivos para o aumento da incidência de dengue estão relacionados à falta de controle efetivo do mosquito, mudanças no estilo de vida, urbanização sem planejamento adequado e à globalização (GUBLER, 2011). O aumento na transmissão da dengue foi favorecido pelo aumento da densidade populacional causada pela rápida urbanização que criou condições de saneamento básico e moradias precários (GUBLER, 1998). Apesar disto, a identificação de fatores específicos que aumentam o risco de infecção por dengue tem sido controversa, tendo sido associada a fatores climáticos, densidade populacional de mosquitos, densidade populacional humana, cepas virais circulantes, imunidade da população, entre outros (RIGAU-PÉREZ *et al.*, 1998).

Fatores relacionados ao hospedeiro podem representar maior risco de infecção populacional e individual. A idade (influenciada pela taxa de renovação de uma população através de nascimentos, óbitos e migrações, resultando em maior ou menor susceptibilidade) é relativa ao contexto do país, sendo idades mais velhas

associadas à dengue geralmente nas Américas e mais jovens na Ásia (HALSTEAD, 2006). No Brasil, inquéritos sorológicos visando estimar a prevalência de infecções prévias por dengue através de detecção de anticorpos IgG mostram associação entre infecção por dengue e idades mais velhas, seja para indivíduos com mais de 15 anos (OR=2,19 a 6,99, de acordo com a condição socioeconômica do bairro de residência) (BRAGA *et al.*, 2010) ou apenas na faixa etária acima de 50 anos (OR ajustada= 2,11) (SIQUEIRA *et al.*, 2004), quando comparados com indivíduos de 5 a 14 anos. Mesmo entre crianças pré-escolares, de idade 0 a 3 anos, a incidência de infecção por dengue se mostrou associada à idade (TEIXEIRA *et al.*, 2012). Porém, no que se refere à dengue com manifestações clínicas e sua gravidade, estudos têm demonstrado desde 2007 uma mudança no padrão etário, onde idades mais jovens passaram estar associadas à dengue com manifestações clínicas, seja ela febre da dengue ou dengue hemorrágica (TEIXEIRA *et al.*, 2008; CAVALCANTI *et al.*, 2011; CORDEIRO *et al.*, 2011; TEIXEIRA, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2013).

Já a escolaridade é um fator controverso, provavelmente devido a diferentes maneiras de sua categorização. Em estudos asiáticos a prevalência de infecção por dengue tem sido reportada associada a níveis de escolaridade mais elevados (KOYADUN *et al.*, 2012), assim como a incidência de dengue com manifestações clínicas (SCHMIDT *et al.*, 2011). Já em estudos brasileiros a prevalência de infecção por dengue está associada tanto a uma maior (VASCONCELOS *et al.*, 1999; BRAGA *et al.*, 2010) quanto à menor escolaridade (SIQUEIRA *et al.*, 2004).

Outros fatores que refletem características socioeconômicas também tem sido associados à dengue com manifestações clínicas, como as características do sistema de coleta de lixo de onde o indivíduo reside e a renda. Estudos brasileiros tem demonstrado que pacientes que buscam atendimento médico com sintomas compatíveis que reportam ausência de sistema de coleta de esgoto (OR= 5,8) e coleta de lixo com frequência inferior a duas vezes por semana (OR ajustada= 2,64) no seu domicílio tem chance maior de estarem com dengue (HEUKELBACH *et al.*, 2001; CORDEIRO *et al.*, 2011). Uma menor renda do chefe de família (< 2 salários mínimos) também está associada a uma maior prevalência sorológica de anticorpos contra dengue (OR= 1,32) quando comparados a indivíduos com renda igual ou superior a dois salários mínimos (SIQUEIRA *et al.*, 2004).

Características de vizinhança adotando-se medidas agregadas como percentual da população com água encanada e percentual de cobertura do Programa de Saúde da Família também se mostraram associadas à incidência de dengue considerando os municípios brasileiros do Estado do Rio de Janeiro como unidade de análise (TEIXEIRA; MEDRONHO, 2008). Índices socioeconômicos, como taxa de desemprego e índice de pobreza humana, estiveram associadas à incidência de dengue na Costa Rica (MENA *et al.*, 2011).

3. Pergunta de investigação

O estudo se propõe a investigar as seguintes questões: Existem áreas de maior risco para dengue dentro de uma comunidade urbana de Salvador-BA com condições de vida desfavoráveis? Se sim, fatores ambientais, demográficos e socioeconômicos em agregados espaciais explicam esta diferença de risco? Em qual magnitude? Fatores associados à ocorrência de dengue diferem de fatores associados à ocorrência de outras doenças febris agudas?

A hipótese que norteia a pergunta de investigação proposta é de que características socioeconômicas e demográficas da vizinhança, como pior qualidade do esgotamento sanitário e do sistema de coleta de lixo, bem como renda baixa, analfabetismo, estrutura etária e composição racial composta por indivíduos mais susceptíveis podem estar associadas à incidência de dengue com manifestações clínicas.

4. Objetivos

4.1 Geral

Investigar a associação entre características socioeconômicas e demográficas da população do setor censitário de residência e ocorrência de dengue com manifestações clínicas em uma comunidade urbana com condições de vida desfavoráveis em Salvador.

4.2 Específicos

- Estimar o risco de detecção de dengue nos setores censitários que compõem a comunidade Pau da Lima, entre 2009 e 2010.
- Verificar se características ambientais, demográficas e socioeconômicas da população do setor censitário de residência estão relacionadas com o risco de detecção de dengue com manifestações clínicas.
- Verificar se características ambientais, demográficas e socioeconômicas da população do setor censitário de residência estão relacionadas com o risco de detecção de doença febril aguda não dengue.

5. Referencial teórico

O presente estudo baseia-se na Epidemiologia Social, transitando entre conceitos de inequidade social, determinação social da saúde, distribuição ecossocial da doença, entre outros. A Epidemiologia Social trata as distribuições de saúde, doença e bem-estar considerando os determinantes sociais para além de um simples histórico biomédico (KRIEGER, 2001). É preciso, portanto, pensar as inequidades sociais em saúde como parte do processo saúde-doença. As inequidades sociais em saúde referem-se às diferenças sistemáticas socialmente produzidas (portanto passíveis de serem amenizados) e injustas no estado de saúde de uma população entre diferentes grupos socioeconômicos, e que podem se manifestar biologicamente pela maneira dos indivíduos incorporarem e expressarem estas experiências (KRIEGER, 2001; WHITEHEAD; DAHLGREN, 2007).

Desta forma, conceituando os determinantes de saúde como fatores sociais, econômicos e relativos ao estilo de vida que aumentam ou diminuem as inequidades sociais em saúde (DAHLGREN; WHITEHEAD, 2006), os determinantes sociais de saúde especificamente referem-se tanto às características quanto aos caminhos

pelos quais as condições sociais afetam a saúde, sendo considerados fatores essenciais, porém não determinísticos (KRIEGER, 2001).

A presença do mosquito vetor da dengue está relacionada com diversos fatores ambientais e climáticos. Com isso, a dengue é de responsabilidade das áreas de saúde, econômica e social (WILDER-SMITH *et al.*, 2012). Desta maneira, a infecção por dengue apresenta uma complexidade de interação de determinantes sociais, políticos e ecológicos. Mais especificamente, é possível classificá-los em três principais categorias: eco-biológicos, político-econômicos e sociais (CAPRARA *et al.*, 2009). Torna-se apropriado, portanto, que um estudo sobre dengue se embase na teoria ecossocial, incorporando aspectos da teoria eco-epidemiológica e da teoria da produção social, usando a ideia de diferentes dimensões da realidade e dos processos de determinação e mediação entre elas por meio do conceito de reprodução social e dimensão política, articulando ainda a dimensão biológica à dimensão social na distribuição da doença (BARATA, 2005). O presente estudo, porém, pretende focar especialmente na abordagem através das teorias eco-epidemiológica e da produção social da doença. Esta última por basear-se principalmente na determinação social da saúde, como descrito anteriormente, e na teoria eco-epidemiológica por ressaltar a importância de atributos ecológicos na determinação das enfermidades, como desigualdade de renda e características de vizinhança, compreendendo o processo saúde-doença em nível populacional (BARATA, 2005). O modelo proposto está representado na Figura 1.

Faz-se necessário, portanto, abordar brevemente os conceitos envolvidos em alguns fatores de risco para dengue. É essencial diferenciar pobreza de privação humana. Enquanto uma representa a deprivação em um único aspecto (renda), a outra trata de múltiplas dimensões e, embora a pobreza seja um determinante crítico da deprivação humana, não é único (KRIEGER, 2001). Já a posição socioeconômica é um conceito que inclui tanto medidas de recursos quanto de prestígio social, como renda, prosperidade financeira, educação e posição de classe social (KRIEGER, 2001). Neste estudo, a renda será utilizada enquanto medida de pobreza que pode refletir parcialmente a condição socioeconômica da população. Da mesma maneira a escolaridade (ou analfabetismo) e as características do esgotamento sanitário e do

sistema de coleta de lixo foram incluídas no modelo proposto como fatores que refletem a condição socioeconômica da população.

As diferenças geográficas em saúde representam as diferenças observadas em diferentes áreas geográficas descritas e analisadas em termos da idade e estrutura socioeconômica das áreas comparadas (DAHLGREN; WHITEHEAD, 2006). O espaço pode ser conceituado como “um conjunto de fixos e fluxos” onde existem elementos constantes e elementos transitórios que modificam o significado e valor do lugar (SANTOS *et al.*, 2002), ou seja, há um elemento de produção social que transcende a mera localização e é palco para experiências da vida (BARCELLOS *et al.*, 2002). Permite, portanto, o planejamento e implantação de ações do Estado de acordo com bases territoriais, com a premissa de que compartilham condições socioambientais semelhantes, ainda que os fatores que influenciem a saúde não estejam limitados a essas fronteiras administrativas. O espaço pode ser pensado, num estudo como o presente que utiliza de indicadores no nível ecológico, como produtor de fatores sociais e epidemiológicos que geram diferenças na qualidade de vida e de saúde (BARCELLOS *et al.*, 2002). Desta maneira, entendendo os determinantes eco-biológicos da dengue como condições espaciais que propiciam e também influem a dinâmica da transmissão da dengue, este domínio foi destacado como plano de fundo ou base onde esta dinâmica ocorre no quadro teórico proposto. Neste contexto, a decisão de utilizar dados agregados e um desenho de estudo ecológico buscando avaliar as características de vizinhança associadas à ocorrência de dengue parte da visão de que o espaço é parte importante do processo saúde-doença e que as características de vizinhança podem estar associadas à saúde independentemente das características a nível individual (DIEZ ROUX, 2001). A utilização de unidades geográficas delimitadas por propósito administrativos pode ser usada como *proxy* para “vizinhança” e tem sido reportada em alguns estudos onde o objeto de pesquisa perpassa por processos políticos, uma vez que o conceito de vizinhança não está bem esclarecido (DIEZ ROUX, 2001).

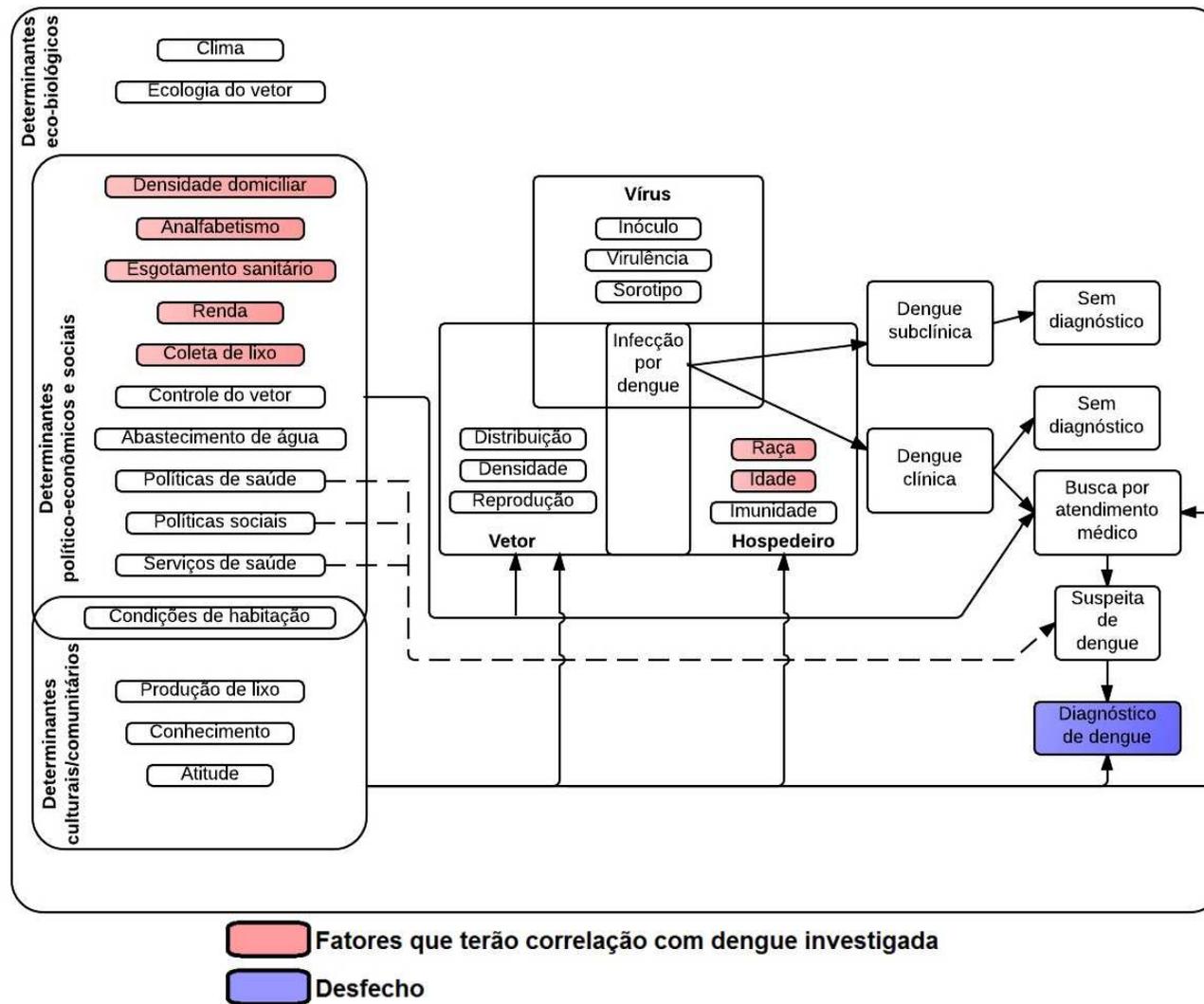


Figura 1. Modelo teórico da determinação de casos de dengue diagnosticados.

6. Justificativa

É importante ressaltar que características coletivas da vizinhança, como fatores socioeconômicos, podem exercer um papel na dinâmica da transmissão desta enfermidade, da mesma maneira que se relacionam com outras condições de saúde e enfermidades, sem desconsiderar as exposições a fatores individuais e periambientais na determinação da dengue (DIEZ ROUX, 2001). A dengue é uma problema de saúde pública de difícil controle em virtude de uma complexa cadeia de determinação que inclui a susceptibilidade das populações aos sorotipos virais, a adaptação do mosquito vetor ao meio urbano e a presença de características coletivas de vizinhança que favoreçam a reprodução do vetor e a interação entre indivíduos susceptíveis e o vetor. O contexto da vizinhança é importante na transmissão da dengue uma vez que está relacionada à exposição aos vetores no tempo e no espaço. A movimentação humana se dá geralmente em escala local (associada ao trabalho, recreação e migração temporária) e pode influenciar os padrões de disseminação do patógeno, tanto por exposição individual a áreas de maior risco como na transmissão local no retorno à residência com o risco de infectar novos vetores (STODDARD *et al.*, 2009). Isto foi evidenciado através de estudo acerca da dinâmica de disseminação de epidemia de dengue na Austrália, onde *clusters* espaço-temporais apresentam padrões similares de propagação a partir do provável caso índice. Esta propagação poderia ser explicada por visitas de pacientes virêmicos com sintomatologia leve a vizinhos próximos, uma vez que a maioria dos casos ocorreu a uma distância máxima de 800 metros do caso índice. Além disso, a incidência ajustada por idade foi maior em adultos jovens, segmento da população com maior mobilidade (VAZQUEZ-PROKOPEC *et al.*, 2010). No Peru, investigações de *clusters* contatados por pacientes febris com dengue demonstrou que a disseminação da enfermidade no nível coletivo foi modulada pelas conexões sociais, uma vez que as movimentações foram geralmente para residências de amigos ou familiares e a cerca de 100 metros do caso índice (STODDARD *et al.*, 2013). No Brasil, a movimentação humana mostrou papel importante na disseminação de epidemias de dengue em São José do Rio Preto através da conexão filogenética de pacientes febris com dengue em um raio médio de 3,25 quilômetros, com velocidade de disseminação média de 67,6 metros por dia (MONDINI *et al.*, 2009).

Em Salvador, estudos tem demonstrado que, apesar da associação entre padrão de vida (considerando-se cobertura do esgotamento sanitário e renda familiar) e densidade populacional na soroprevalência e nível educacional na soroincidência de dengue, sugere-se que o risco de infecção por dengue seja similar em todas as áreas da cidade e classes sociais (TEIXEIRA *et al.*, 2002; TEIXEIRA *et al.*, 2007).

Pesquisas com este objeto de estudo contribuem para um melhor entendimento da dinâmica de transmissão da dengue e podem gerar informações potencialmente úteis para guiar políticas e intervenções em saúde visando diminuir a carga destas doenças nas comunidades. Esta contribuição é importante uma vez que a implantação de medidas de prevenção da dengue que atuem nos fatores a nível individual e peridomiciliar é de alcance mais difícil por parte das políticas de saúde do que a implantação de medidas no contexto da vizinhança.

7. Metodologia

7.1. Desenho, população de estudo e fontes de dados

Será desenvolvido um estudo ecológico, no qual o desfecho de interesse (incidência de dengue com manifestações clínicas) será obtido de fonte de dados primários individuados. Tais dados serão produzidos por uma vigilância de base populacional para atendimento de emergência para doença febril aguda e dengue. Adicionalmente serão usados dados agregados para as exposições de interesse (esgotamento sanitário e sistema de coleta de lixo, analfabetismo, densidade domiciliar média, idade e renda per capita médios e composição racial). Os dados dos setores censitários que compõem a base populacional sob vigilância serão obtidos do censo realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A unidade de análise será o setor censitário.

A população sob vigilância é composta pelos residentes da área sob vigilância para doença febril aguda e dengue na comunidade de Pau da Lima, em Salvador, Bahia. Segundo o IBGE, a área sob vigilância da comunidade Pau da Lima é formada por 98 setores censitários e conta com uma população de 76.352

habitantes residindo em 24.648 domicílios particulares permanentes (aqueles construídos para servirem exclusivamente à habitação).

7.2. Sistema de vigilância para síndrome febril aguda em Pau da Lima

A vigilância de base populacional para atendimento de emergência para síndrome febril e dengue é conduzida na comunidade Pau da Lima desde 2009. O sistema de vigilância para síndrome febril aguda é realizado na única unidade de Pronto Atendimento da comunidade, a Unidade de Saúde São Marcos (USSM), o qual permanece aberto para atendimento 24 horas por dia. De acordo com inquérito realizado na comunidade, 85% dos seus residentes procuram esta unidade quando requerem atendimento médico por uma doença febril aguda. Os pacientes são identificados ativamente na unidade, de segunda à sexta-feira pelo período das 8h00 às 16h30, através de uma equipe de técnicos que abordam os individualmente para avaliar se preenchem os critérios de inclusão, quando são convidados a participar do estudo. São incluídos os pacientes que preenchem os seguintes critérios de inclusão: ter idade ≥ 5 anos, apresentar doença febril aguda (de duração menor ou igual a 7 dias) e ser morador da área sob vigilância.

No momento da inclusão dos pacientes no estudo é aplicado o termo de consentimento livre esclarecido e obtido de dados referentes ao seu local de residência, que serão utilizados em visita domiciliar em um segundo momento para a coleta de amostra convalescente, quando o paciente não retorna à unidade, e para o georreferenciamento do domicílio. O georreferenciamento do endereço residencial dos pacientes permite a identificação do setor censitário de residência. Uma segunda equipe é responsável pela revisão sistemática de prontuários de todos os pacientes atendidos na USSM para o acompanhamento da eficiência do recrutamento e estimativa de pacientes que preenchem o critério de inclusão, mas que não são incluídos no estudo.

7.3. Procedimentos laboratoriais

Amostras de sangue (10 mL) são coletadas na fase aguda da doença (no momento da busca pelo atendimento médico) na unidade e no período de convalescença (15 dias após o recrutamento) através de retorno do paciente à Unidade de Saúde ou em visitas domiciliares para os pacientes que não retornam. As amostras de sangue são encaminhadas ao Laboratório de Patologia e Biologia Molecular no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/Fiocruz, onde são processadas e armazenadas em alíquotas a -20°C e -70°C até o momento da realização de exames diagnósticos de dengue.

Os casos de dengue foram identificados através de imunoensaio enzimático (ELISA) para detecção da proteína não-estrutural 1 (NS1) do vírus da dengue (Panbio Diagnostics, Brisbane, Australia), ELISA para detecção de anticorpos classe imunoglobulina M (IgM) (Panbio Diagnostics, Brisbane, Austrália), segundo instruções do fabricante, e reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR) (LANCIOTTI *et al.*, 1992). As amostras de sangue de fase aguda de todos os participantes do estudo foram testadas por ELISA-NS1 e ELISA-IgM e suas amostras de sangue de fase convalescente foram testadas por ELISA-IgM a fim de avaliar se houve soroconversão. Pacientes positivos por ELISA-NS1 ou por ELISA-IgM em alguma das amostras de sangue foram testados por RT-PCR para identificação do sorotipo infectante.

7.4. Definições de caso de dengue

Consideramos casos confirmados de dengue os pacientes com doença febril aguda que apresentarem nos testes laboratoriais: 1) NS1 positivo, 2) que apresentarem soroconversão de IgM, 3) RT-PCR positivo.

São considerados casos prováveis de dengue os pacientes que não preencherem os critérios de confirmação e com resultados de IgM positivo na amostra aguda e convalescente ou apenas na aguda, quando amostra convalescente não está disponível.

7.5. Definição das variáveis

Serão analisadas variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais representadas por características agregadas do setor censitário de residência do paciente obtidas através do censo realizado em 2010 pelo IBGE. As exposições socioeconômicas serão relativas à adequação do esgotamento sanitário, do abastecimento de água e da coleta de lixo no setor censitário, analfabetismo, renda per capita, densidade domiciliar e raça.

A adequação do esgotamento sanitário será avaliada como proporção de domicílios particulares permanentes do setor censitário classificados como adequado ou inadequado. O esgotamento sanitário considerado adequado possui canalização das águas servidas e dos dejetos provenientes do banheiro ou sanitário ligada a um sistema de coleta com ou sem o tratamento da matéria esgotada (rede geral de esgoto) ou canalização ligada a uma fossa séptica que passa por um processo de tratamento ou decantação. Os demais tipos de esgotamentos sanitários cujos dejetos estão ligados diretamente a outros destinos como fossa rudimentar, vala a céu aberto e rio, lago ou mar, bem como a ausência de banheiro de uso exclusivo dos residentes foram considerados inadequados.

Domicílios que possuem abastecimento de água proveniente da rede geral serão classificados como tendo abastecimento de água adequado, e proveniente de outras fontes (poço, água de chuva armazenada em cisterna) serão consideradas inadequadas.

Da mesma maneira, a classificação do destino do lixo proveniente dos domicílios será considerada adequada quando o lixo é coletado e inadequado quando possui outro destino, como queimar ou enterrar o lixo (no terreno ou propriedade), jogá-lo em terreno baldio ou logradouro público, rio, lago ou mar e outro tipo de destino.

O Analfabetismo será avaliado através da proporção de indivíduos com mais de 15 anos consideradas analfabetas de acordo com a classificação do IBGE, que considera analfabetas pessoas que aprenderam a ler e escrever, mas esqueceram devido a ter passado por um processo de alfabetização que não foi consolidado e apenas assina o próprio nome. A renda familiar per capita média do setor censitário será avaliada como percentual de domicílios do setor censitário com até 1 salário

mínimo como renda per capita média mensal. A raça será avaliada como percentual de habitantes que se auto-declaram negros.

Como fatores ambientais, serão avaliados altitude média do setor censitário, amplitude da altitude do setor censitário (diferença entre a maior altitude e a menor altitude observada no setor) e distância em linha reta do centroide do setor censitário à USSM (como proxy de probabilidade de que o caso febril agudo seja detectado), variáveis calculadas a partir de arquivos de área disponibilizadas pelo IBGE.

As variáveis demográficas avaliadas serão idade média, percentual de habitantes com até 15 anos, densidade de domicílios no setor censitário (em domicílios por quilômetros quadrados) e densidade populacional (em habitantes por quilômetros quadrados).

7.6. Plano de análise

As características sócio-demográficas e ambientais da população dos setores censitários serão descritas por proporções ou pelas medidas de tendência central e dispersão conforme a normalidade da distribuição dos dados. O risco de detecção de dengue e de DFA não dengue anual, médio e acumulado será estimada através do número total de casos confirmados e prováveis de dengue e do número total de casos de DFA não dengue, respectivamente, recrutados de cada setor censitário ao longo dos dois anos de estudo usando-se como base populacional para o cálculo a população dos setores que compõem a área sob vigilância mensurada através do Censo 2010. Adicionalmente, será calculado o risco de detecção de dengue utilizando como numerador apenas o número total de pacientes confirmados para dengue a fim de permitir a comparação com estudos que utilizam dados provenientes do SINAN, uma vez que o Ministério da Saúde define como caso de dengue confirmado laboratorialmente pacientes com amostra positiva para a presença de anticorpos IgM, seja ela aguda ou convalescente. A partir da comparação entre a análise bivariada utilizando apenas pacientes confirmados para dengue ou utilizando pacientes confirmados e prováveis como numerador de incidência, avaliaremos a necessidade de realização de análise multivariada com ambas as opções. Caso verifique-se que haja fatores diferentes associados a uma

classificação de caso mais rígida e a uma classificação mais flexível, as análises posteriores serão feitas para ambas as classificações. Caso verifique-se que os fatores associados à incidência de dengue sejam os mesmos tanto usando uma classificação de caso mais rígida quanto mais flexível, as análises posteriores serão feitas utilizando a classificação que corresponde a um maior número de casos. Será calculada a razão de detecção padronizada (RDP) de dengue e de doença febril aguda não dengue para cada setor censitário dividindo-se a incidência do setor censitário pela incidência geral da área.

As análises estatísticas serão realizadas utilizando-se os pacotes Maptools e INLA do programa estatístico R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2010). Análise bivariada será realizada para verificar correlações entre fatores socioeconômicos, demográficos e ambientais com o risco de detecção de dengue e de DFA não dengue acumulado através de modelo Poisson log-normal. Análise multivariada será realizada para avaliar a presença de associações ajustada para o efeito de outras variáveis através de regressão múltipla para dados de contagem Poisson log-normal. A decisão de entrada de variáveis no modelo multivariado final será realizada por blocos (demográficas, ambientais e socioeconômicas) por meio de regressão multivariada Poisson log-normal com as variáveis de cada bloco que tiverem valor de P menor ou igual a 0,20 na análise bivariada. As variáveis de cada bloco que apresentarem valor de P menor ou igual a 0,10 nos modelos multivariados por bloco serão selecionadas para compor o modelo multivariado Poisson log-normal saturado. A partir do modelo multivariado Poisson log-normal saturado, será realizada seleção de variáveis para o modelo multivariado Poisson log-normal final pelo método *backwards*. A necessidade de ajuste espacial através de um modelo de regressão que contemple o erro espacialmente estruturado será avaliada comparando o critério de informação dos desvios (*Deviance Information Criterion – DIC*) entre o modelo multivariado Poisson log-normal final e um modelo condicional auto-regressivo (*CAR model*) com as mesmas co-variáveis. Este modelo trata a correlação espacial residual como parte de um modelo hierárquico Bayesiano como um termo global, que representa o conjunto de efeitos aleatórios correlacionados espacialmente, definido por uma estrutura de vizinhança das unidades de área e é representado pela seguinte fórmula:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \quad \varepsilon = \lambda W_\varepsilon + \xi$$

em que Y constitui a variável dependente, X é a matriz das variáveis preditoras, β é o vetor dos coeficientes de regressão, λ é o coeficiente autoregressivo, W_ε é o componente com efeitos aleatórios e ξ é o componente do erro com variância constante e não correlacionada.

Serão produzidos mapas ilustrando a distribuição das principais características associadas ao risco de detecção de dengue na área de estudo, bem como da razão de detecção de dengue e de DFA não dengue padronizadas cruas e ajustadas pelos modelos multivariados finais e condicionais auto-regressivos.

8. Aspectos éticos

Todos os procedimentos da pesquisa seguem os termos da resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa em seres humanos. A participação das pessoas no projeto é voluntária, após serem informadas sobre os objetivos e procedimentos do estudo bem como dos seus riscos. Todos participantes ou responsáveis legais dos menores de idade devem assinar TCLE para inclusão no estudo.

Os riscos da participação são mínimos, sendo os maiores associados à perda de confidencialidade dos dados e à coleta de sangue. Portanto, todos os cuidados serão tomados para proteger a identificação dos participantes e nenhum participante será identificado em qualquer relatório ou publicação resultante deste estudo. No que concerne ao manejo de anonimato e confidencialidade dos dados individuados da pesquisa, os dados considerados sensíveis (que identificam o paciente como nome, endereço e telefone) são obtidos em questionário específico e separado dos demais. Tanto o questionário de dados sensíveis como o banco de dados gerado por ele são de acesso restrito. Para todos os demais procedimentos da pesquisa (preenchimento de demais questionários, análise laboratorial e análise de dados) são utilizados apenas o número de identificação do paciente no estudo. Entretanto, a dengue é uma doença de notificação obrigatória e os casos suspeitos ou confirmados da doença serão notificados aos serviços de vigilância epidemiológica

municipal e estadual. Os riscos associados à coleta de sangue envolvem dor, hematoma e desconforto, raramente complicações leves podem ocorrer.

Este projeto faz parte dos objetivos de uma pesquisa mais ampla, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – CPqGM/FIOCRUZ sob protocolo nº 61/2004 e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP sob protocolo nº 970/2005.

9. Limitações

Consideramos a taxa de detecção de dengue pelo sistema de vigilância para síndrome febril como equivalente à incidência, uma vez que ainda que não detecte todos os casos permite uma abordagem menos passiva do que a utilizada pelo Ministério da Saúde na identificação de casos incidentes de dengue. Porém, a principal limitação do estudo proposto refere-se à falta de viabilidade de o sistema de vigilância para síndrome febril aguda recrutar pacientes em todos os períodos em que a Unidade de Saúde São Marcos está aberta para atendimento à população. Desta maneira, este estudo não é capaz de detectar todos os casos de doença febril aguda e de dengue que demandam atenção médica desta comunidade, o que pode trazer um viés à pesquisa. Apesar disto, devido ao protocolo de revisão de prontuários de pacientes que buscam atendimento médico fora do horário de funcionamento do sistema de vigilância é possível estimar a dimensão e o sentido deste viés introduzido. Apesar de existir a possibilidade de se trabalhar com dados estimados de dengue precisaríamos supor que a proporção de confirmação de dengue dentre pacientes com doença febril aguda se manteria a mesma independente do horário e dia da semana em que os pacientes buscam atendimento médico, bem como a proporção de pacientes oriundos de cada setor censitário. Desta maneira, optamos por trabalhar com a taxa de detecção de dengue como estimativa da incidência.

Uma segunda limitação do presente estudo diz respeito à utilização da população do Censo de 2010 como base populacional para os cálculos de incidência. Embora saibamos que a população da área de estudo não é fixa, a população de Salvador variou muito pouco durante o período de estudo, apresentando taxa de crescimento

de aproximadamente 0,9% ao ano. Desta maneira, devido às dificuldades em se obter dados populacionais anuais mais precisos, consideramos esta uma abordagem válida para a análise.

A utilização do domicílio de residência do paciente como ponto referência para as análises de exposição parte do pressuposto de que a movimentação humana geralmente se dá em curtas distâncias a partir da sua residência, tendo sido utilizada como *proxy* para provável local de infecção. Esta abordagem pode acabar introduzindo um viés de classificação dos setores censitários no que tange à quantidade de infecções que ocorrem no mesmo, visto que um indivíduo poderia ter se infectado em outra localidade.

Por fim, a utilização de um desenho de estudo ecológico utilizando dados secundários implica em certas limitações, como a assunção de que de os dados obtidos estejam adequados e completos. O uso de dados agregados em estudos ecológicos é de difícil interpretação uma vez as inequidades encontradas podem representar tanto diferentes características do próprio espaço como diferenças entre as características dos indivíduos que os habitam, portanto cuidados para evitar a falácia ecológica fazem-se necessário. A análise do papel das características de vizinhança nas condições e agravos de saúde é complexa e deve-se manter em mente a pluralidade de dimensões envolvidas neste processo e suas inter-relações, em oposição a uma visão reducionista de causalidade. Além disso, o uso de áreas delimitadas administrativamente como unidade de análise pode não corresponder exatamente à melhor unidade de análise que seria teoricamente relevante.

10. Análise de viabilidade

O presente projeto para o Programa de Mestrado está inserido no projeto de pesquisa intitulado “Vigilância ativa para dengue no Brasil: Rede sentinela para o monitoramento da transmissão e avaliação da carga da doença” que recebe financiamento pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB). As atividades de produção de dados, como recrutamento de pacientes e aplicação de questionários, vem sendo realizadas desde 2009, estando os dados de 2009 e 2010

já disponíveis para análise. Dados laboratoriais adicionais do período, porém, estão em fase final de execução, faltando apenas os resultados de RT-PCR.

12. Referências Bibliográficas

AKBAR, N. A., *et al.* Regarding "Dengue--how best to classify it". **Clin Infect Dis**, v.54, n.12, Jun, p.1820-1; author reply 1821-2. 2012.

BARATA, R. B. Epidemiologia social. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.8, p.7-17. 2005.

BARCELLOS, C. D. C., *et al.* Organização espacial, saúde e qualidade de vida: análise espacial e uso de indicadores na avaliação de situações de saúde. **Informe Epidemiológico do Sus**, v.11, p.129-138. 2002.

BHATT, S., *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v.496, n.7446, p.504-507. 2013.

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

BRASIL. Programa Nacional de Controle da Dengue. M. D. SAÚDE. Brasília 2002.

_____. Balanço Dengue: Semana Epidemiológica 1 a 39 de 2011. M. D. S. S. D. V. E. SAÚDE. 2011a.

_____. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. M. D. SAÚDE. Brasília 2011b.

_____. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Bahia. M. D. SAÚDE e S. D. V. E. SAÚDE. Brasília 2011c.

_____. Dados da dengue no Brasil, 2013. M. D. S. S. D. V. E. SAÚDE. 2013.

CAPRARA, A., *et al.* Irregular water supply, household usage and dengue: a bio-social study in the Brazilian Northeast. **Cad Saude Publica**, v.25 Suppl 1, p.S125-36. 2009.

CAVALCANTI, L. P., *et al.* Change in age pattern of persons with dengue, northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.17, n.1, Jan, p.132-4. 2011.

CORDEIRO, M. T. Laboratory diagnosis for dengue. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.54 Suppl 18, Oct, p.S10-2. 2012.

CORDEIRO, R., *et al.* Spatial distribution of the risk of dengue fever in southeast Brazil, 2006-2007. **BMC Public Health**, v.11, n.1, p.355. 2011.

- DAHLGREN, G. & M. WHITEHEAD. Levelling up (part 2): a discussion paper on European strategies for tackling social inequities in health. W. C. C. F. P. R. O. S. D. O. HEALTH. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 3 2006.
- DIEZ ROUX, A. V. Investigating neighborhood and area effects on health. **Am J Public Health**, v.91, n.11, Nov, p.1783-9. 2001.
- FLAUZINO, R. F., *et al.* Spatial heterogeneity of dengue fever in local studies, City of Niteroi, Southeastern Brazil. **Rev Saude Publica**, v.43, n.6, Dec, p.1035-43. 2009.
- GOMEZ-DANTES, H. & J. R. WILLOQUET. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. **Cad Saude Publica**, v.25 Suppl 1, p.S19-31. 2009.
- GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin Microbiol Rev**, v.11, n.3, Jul, p.480-96. 1998.
- GUBLER, D. J. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. **Trop Med Health**, v.39, n.4 Suppl, Dec, p.3-11. 2011.
- GUZMAN, M. G., *et al.* Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**, v.8, n.12, p.S7-S16. 2010.
- HALASA, Y. A., *et al.* Economic Cost of Dengue in Puerto Rico. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.86, n.5, p.745-752. 2012.
- HALSTEAD, S. B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? **Rev Panam Salud Publica**, v.20, n.6, Dec, p.407-15. 2006.
- HALSTEAD, S. B. Controversies in dengue pathogenesis. **Paediatrics and International Child Health**, v.32, n.1, p.5-9. 2012.
- HALSTEAD, S. B. Dengue: The Syndromic Basis to Pathogenesis Research. Inutility of the 2009 WHO Case Definition. **Am J Trop Med Hyg**, v.88, n.2, Feb, p.212-5. 2013.
- HEUKELBACH, J., *et al.* Risk factors associated with an outbreak of dengue fever in a favela in Fortaleza, north-east Brazil. **Trop Med Int Health**, v.6, n.8, Aug, p.635-42. 2001.
- KAO, C. L., *et al.* Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. **J Microbiol Immunol Infect**, v.38, n.1, Feb, p.5-16. 2005.

KOYADUN, S., *et al.* Ecologic and Sociodemographic Risk Determinants for Dengue Transmission in Urban Areas in Thailand. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v.2012, p.1-12. 2012.

KRIEGER, N. A glossary for social epidemiology. **J Epidemiol Community Health**, v.55, n.10, p.693-700. 2001.

KYLE, J. L. & E. HARRIS. Global Spread and Persistence of Dengue. **Annual Review of Microbiology**, v.62, n.1, p.71-92. 2008.

LANCIOTTI, R. S., *et al.* Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **J Clin Microbiol**, v.30, n.3, Mar, p.545-51. 1992.

LAUGHLIN, C. A., *et al.* Dengue Research Opportunities in the Americas. **Journal of Infectious Diseases**, v.206, n.7, p.1121-1127. 2012.

MACIEL, I. J., *et al.* Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical**, v.37, n.2, p.111-130. 2008.

MCBRIDE, W. J. & H. BIELEFELDT-OHMANN. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. **Microbes Infect**, v.2, n.9, Jul, p.1041-50. 2000.

MENA, N., *et al.* Factors associated with incidence of dengue in Costa Rica. **Rev Panam Salud Publica**, v.29, n.4, Apr, p.234-42. 2011.

MONDINI, A., *et al.* Spatio-temporal tracking and phylodynamics of an urban dengue 3 outbreak in Sao Paulo, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v.3, n.5, p.e448. 2009.

NATHAN, M. B. & R. DAYAL-DRAGER. 2006. Recent Epidemiological Trends, the Global Strategy and Public Health Advances in Dengue.

PRASAD, D., *et al.* Accuracy and applicability of the revised WHO classification (2009) of dengue in children seen at a tertiary healthcare facility in northern India. **Infection**, Feb 5. 2013.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2010.

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

ROCCO, I. M., *et al.* First isolation of Dengue 4 in the state of Sao Paulo, Brazil, 2011. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.54, n.1, Jan-Feb, p.49-51. 2012.

ROTHMAN, A. L. & F. A. ENNIS. Immunopathogenesis of Dengue hemorrhagic fever. **Virology**, v.257, n.1, Apr 25, p.1-6. 1999.

SANTOS, M., *et al.* **A natureza do espaço: técnica e tempo, razão e emoção**: Editora da Universidade de São Paulo. 2002

SCHMIDT, W. P., *et al.* Population density, water supply, and the risk of dengue fever in Vietnam: cohort study and spatial analysis. **PLoS Med**, v.8, n.8, Aug, p.e1001082. 2011.

SESAB. Circulação do sorotipo DENV4 na Bahia. Salvador 2011.

SHEPARD, D. S., *et al.* Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.84, n.2, p.200-207. 2011.

SIMMONS, C. P., *et al.* Dengue. **N Engl J Med**, v.366, n.15, Apr 12, p.1423-32. 2012.

SIQUEIRA, J. B., JR., *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emerg Infect Dis**, v.11, n.1, Jan, p.48-53. 2005.

SIQUEIRA, J. B., *et al.* Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. **Am J Trop Med Hyg**, v.71, n.5, Nov, p.646-51. 2004.

STODDARD, S. T., *et al.* House-to-house human movement drives dengue virus transmission. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.110, n.3, Jan 15, p.994-9. 2013.

STODDARD, S. T., *et al.* The role of human movement in the transmission of vector-borne pathogens. **PLoS Negl Trop Dis**, v.3, n.7, p.e481. 2009.

TANG, K. F. & E. E. OOI. Diagnosis of dengue: an update. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.10, n.8, Aug, p.895-907. 2012.

TAPIA-CONYER, R., *et al.* Dengue: an escalating public health problem in Latin America. **Paediatrics and International Child Health**, v.32, n.1, p.14-17. 2012.

TEIXEIRA, M. D., *et al.* Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. **Trop Med Int Health**, v.7, n.9, Sep, p.757-62. 2002.

TEIXEIRA, M. D. G., *et al.* Exposure to the risk of dengue virus infection in an urban setting: ecological versus individual heterogeneity>. **Dengue Bulletin**, v.31, p.36-46. 2007.

TEIXEIRA, M. D. G., *et al.* Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue. **Informe Epidemiológico do Sus**, v.8, p.5-33. 1999.

TEIXEIRA, M. D. G., *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? **Cad Saude Publica**, v.21, n.5, Sep-Oct, p.1307-15. 2005.

TEIXEIRA, M. G. Few characteristics of dengue's fever epidemiology in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.54, p.1-4. 2012.

TEIXEIRA, M. G., *et al.* Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.14, n.10, Oct, p.1663. 2008.

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

TEIXEIRA, M. G., *et al.* Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.7, n.12, p.e2520. 2013.

TEIXEIRA, T. R. & R. A. MEDRONHO. Socio-demographic factors and the dengue fever epidemic in 2002 in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Cad Saude Publica**, v.24, n.9, Sep, p.2160-70. 2008.

TELES, F. R. R., *et al.* Trends in dengue diagnosis. **Reviews in Medical Virology**, v.15, n.5, p.287-302. 2005.

TEMPORAO, J. G., *et al.* Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.17, n.5, May, p.938-40. 2011.

THEIN, T. L., *et al.* Utilities and limitations of the world health organization 2009 warning signs for adult dengue severity. **PLoS Negl Trop Dis**, v.7, n.1, Jan, p.e2023. 2013.

VASCONCELOS, P. F. D. C., *et al.* Inquérito soro-epidemiológico na Ilha de São Luis durante epidemia de dengue no Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.32, p.171-179. 1999.

VAZQUEZ-PROKOPEC, G. M., *et al.* Quantifying the spatial dimension of dengue virus epidemic spread within a tropical urban environment. **PLoS Negl Trop Dis**, v.4, n.12, p.e920. 2010.

WHITEHEAD, M. & G. DAHLGREN. Concepts and principles for tackling social inequities in health: Levelling up Part 1. W. C. C. F. P. R. O. S. D. O. HEALTH. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2 2007.

WHO. Guidelines for Treatment of Dengue Fever/dengue Haemorrhagic Fever in Small Hospitals: World Health Organization. 1999

_____. Report of the Scientific Working Group Meeting on Dengue: Geneva, 1-5 October 2006. S. W. G. O. DENGUE, *et al*: World Health Organization 2007.

_____. **Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control:** World Health Organization. 2009

WILDER-SMITH, A., *et al*. DengueTools: innovative tools and strategies for the surveillance and control of dengue. **Global Health Action**, v.5, n.0. 2012.