Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Definições de Caso e Classificação da Gravidade do dengue
e suas Implicações no Aprimoramento da Vigilância e de
Intervenções em Saúde Pública**

Fredi Alexander Diaz Quijano

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em
Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2011

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Definições de Caso e Classificação da Gravidade do dengue
e suas Implicações no Aprimoramento da Vigilância e de
Intervenções em Saúde Pública**

Fredi Alexander Diaz Quijano

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo
para a obtenção do título de Doutor em
Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2011

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

Este estudo contou com o apoio financeiro das seguintes instituições:

- *Universidad Industrial de Santander (UIS)* e do *Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas (COLCIENCIAS)*.
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES): Bolsa de Doutorado - Programa PEC-PG da CAPES.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Dr. Luis Angel Villar Centeno e à Dra. Ruth Aralí Martínez Vega, pela sua valiosa colaboração no desenvolvimento desta pesquisa e pelas sugestões feitas para a tese atual.

RESUMO

DIAZ QUIJANO FA: Definições de Caso e Classificação da Gravidade do dengue e suas Implicações no Aprimoramento da Vigilância e de Intervenções em Saúde Pública. [tese] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2011.

Objetivos: Formular uma definição de caso suspeito e de caso provável de dengue e uma classificação da sua gravidade com a finalidade de aprimorar seus indicadores de validade, conferir maior consistência aos dados da vigilância e subsidiar condutas clínicas.

Metodologia: Trata-se de estudo observacional, analítico, com coleta prospectiva de dados, desenvolvido na área metropolitana de Bucaramanga (Colômbia), abrangendo pacientes recrutados entre 2003 e 2008, com síndrome febril aguda de origem desconhecida (SFA-OD), definida como febre de início recente (menos de uma semana) de origem não determinada clinicamente. As variáveis de interesse foram as demográficas, relativas a aspectos clínicos (sintomas, sinais e evolução) e laboratoriais (valores de leucócitos, plaquetas e o hematócrito). A existência de associação entre o dengue (variável dependente) e as variáveis independentes foi estimada por meio das *odds ratio* não ajustadas e ajustadas mediante análise de regressão logística não condicional. Por meio da análise de “cluster”, no subgrupo de pacientes com dengue buscamos identificar o agrupamento de pacientes com parâmetros similares de gravidade.

Resultados: Foram incluídos e seguidos 1.698 pacientes com SFA-OD, entre os quais foram identificados 545 pacientes com dengue com idades entre os quatro e 85 anos. Inicialmente, a partir da análise de cluster nos casos de dengue, obtiveram-se três grupos que foram classificados em três níveis de gravidade: leve, moderada e grave, os quais estiveram relacionados com a incidência de hospitalização (0,8%, 11,7% e 30,5%, respectivamente) e com outras variáveis como a duração da doença e alterações em alguns biomarcadores. Posteriormente, ao comparar os casos

de dengue com os SFA-OD de outras etiologias, obteve-se um modelo multivariado incluindo os níveis de leucócitos e plaquetas e os seguintes sintomas: exantema, tosse e rinorréia, e sinais de prurido, hiperemia conjuntival e dor à palpação abdominal. Este modelo foi traduzido em uma escala de diagnóstico que mostrou uma área abaixo da curva ROC de 83,3% para a previsão de dengue (IC95%: 81% - 85,5%). Essa escala foi utilizada para propor definições de caso suspeito e provável de dengue.

Conclusão: As definições de caso e classificação de gravidade, propostas neste estudo, estão baseadas em uma análise de dados clínicos de pacientes de área endêmica. Portanto, esperamos que ajudem a um melhor acompanhamento das tendências do dengue, assim como, à identificação de grupos e fatores de risco para subsidiar intervenções de saúde pública. Por outro lado, sua aplicação poderia melhorar o prognóstico das suas formas graves, ao contribuir à oportuna identificação das complicações.

Palavras Chave: Dengue. Definição de caso. Gravidade. Análise cluster.

ABSTRACT

DIAZ QUIJANO FA: Case Definitions and Classification of the Severity of dengue and its Implications in Improving Surveillance and Public Health Interventions. [thesis] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2011.

Objectives: To develop a case definition of suspect and probable cases of dengue and a classification of its severity in order to improve their validity indicators, giving greater consistency to surveillance information and support clinical decisions.

Methodology: This is a observational study with prospective data collection, developed in the metropolitan area of Bucaramanga (Colombia). This study included patients with acute febrile syndrome of unknown origin (AFS-UO), defined as fever of recent onset (less than a week) and clinically undetermined origin. Patients were enrolled between 2003 and 2008. The variables of interest were the demographic, clinical aspects (signs, symptoms and treatment) and laboratory values (leukocytes, platelets and hematocrit). The existence of an association between dengue (dependent variable) and independent variables was estimated by the odds ratio and adjusted by analysis of logistic regression. Through cluster analysis, the subgroup of dengue patients was evaluated in order to identify the groups with similar expression and magnitude of severity.

Results: 1.698 patients with AFS-UO were included, of which, 545 were confirmed as dengue cases whose age ranged between 4 and 85 years old. Initially, from the cluster analysis in cases of dengue, we obtained three groups that were adapted for three levels of severity: mild, moderate and severe, which were related to the incidence of hospitalization (0,8%, 11,7% and 30,5%, respectively) and other variables such as duration of disease and changes in some biomarkers. Later, when comparing the dengue cases with other etiologies, we obtained a multivariate model including the levels of leukocytes and platelets, symptoms of rash, itching, rhinorrhea and cough, and signs of conjunctival injection and pain on abdominal palpation. This

model was translated to a diagnostic score that revealed an area under the ROC curve of 83.3% for the prediction of dengue infection (95%CI: 81% - 85.5%). This scale was used to propose definitions of probable and suspected cases of dengue.

Conclusion: The case definitions and classification of severity proposed in this study are based on an analysis of clinical data of patients from endemic areas. We hope that these surveillance tools contribute to better monitoring of trends of dengue, as well as the identification of risk groups to support public health interventions. Moreover, its application could improve the prognosis of severe forms through contributing to the early identification of complications.

Key words: Dengue. Case definition. Severity. Cluster analysis.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	20
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
	2.1 CARACTERÍSTICAS DO DENGUE EM ÁREAS ENDÊMICAS	25
	2.2 DEFINIÇÕES DE CASO E CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE	29
	2.3 VALIDADE DAS DEFINIÇÕES DE CASO NUMA ÁREA ENDÊMICA	35
	2.4 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE EM RELAÇÃO AOS MECANISMOS BIOLÓGICOS	39
	2.4.1 Outras Manifestações de Gravidade Medidas no Laboratório	41
	2.5 INICIATIVAS RECENTES PARA MUDAR A DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE DENGUE	42
3	HIPÓTESES DO ESTUDO	46
4	OBJETIVOS	47
5	MÉTODOS	48
	5.1 DESENHO DO ESTUDO	48
	5.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO	48
	5.3 DEFINIÇÕES E CONCEITOS	48
	5.3.1 Síndrome Febril Aguda de Origem Desconhecida.	48
	5.3.2 Caso Suspeito de Dengue	49
	5.3.3 Caso Confirmado de Dengue	49
	5.3.4 Sangramento (Hemorragia) Maior	49
	5.3.5 Extravasamento de Plasma	49
	5.3.6 Trombocitopenia Profunda	50
	5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	50
	5.5 DESCRIÇÃO DO PROJETO	50
	5.5.1 Fonte de Dados	52
	5.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO	53
	5.6.1 Técnicas Laboratoriais	53

5.6.2 Instrumentos de Coleta das Informações	53
5.6.3 Criação e Manejo do Banco de Dados	53
5.7 ANÁLISE	54
5.7.1 Classificação da Gravidade da Doença	54
5.7.2 Definição de Caso de Dengue	56
5.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	60
6 RESULTADOS	62
6.1 ANÁLISE DE CLUSTER PARA DEFINIR GRUPOS DE GRAVIDADE DO DENGUE	64
6.1.1 Proposta de Classificação da Gravidade	68
6.2 DEFINIÇÕES DE CASO EM DENGUE	71
6.2.1 Preditores de Infecção por Dengue	71
6.2.2 Diagnóstico Precoce do Dengue	82
6.2.3 Definições Propostas de Caso Suspeito e Provável	89
7 DISCUSSÃO	97
7.1 DEFINIÇÕES DE CASO DE DENGUE	99
7.2 LIMITAÇÕES E QUALIDADES DO ESTUDO	103
7.3 IMPLICAÇÕES À SAÚDE PÚBLICA	108
8 CONCLUSÕES	110
9 REFERÊNCIAS	111
ANEXOS	
Anexo 1 – Declaração	120
Anexo 2 – Instrumento de coleta de dados	122
Anexo 3 – Consentimento Informado	137
Anexo 4 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética	141
Anexo 5 – Modelo principal depois de adicionar as variáveis de idade, sexo e duração da doença ao ingresso	143
Anexo 6 – Diagnóstico do Modelo	144
CURRÍCULO LATTES	147

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Razão entre casos fatais e DH (estimativa da letalidade do DH) em América do Sul.	21
Figura 2 -	Diagrama de decisão usado para a vigilância do dengue na Colômbia.	32
Figura 3 -	Distribuição da população com febre aguda numa área endêmica de dengue, segundo as definições de caso suspeito, confirmado e a classificação de gravidade, Bucaramanga, Colômbia, 2004.	34
Figura 4 -	Frequência relativa dos serotipos de dengue em Bucaramanga, Colômbia, anos 1998-2004.	37
Figura 5 -	Coeficientes de incidência de casos reportados de dengue segundo idade, Bucaramanga, Colômbia, 2006.	38
Figura 6 -	Número de casos confirmados de dengue segundo a comuna, Bucaramanga, Colômbia, 2006.	39
Figura 7 -	Análise orientada à classificação da gravidade em dengue.	59
Figura 8 -	Análise para estabelecer definições de caso em dengue.	60
Figura 9 -	Processo de recrutamento de pacientes, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	62
Figura 10 -	Dendrograma inicial da análise cluster em pacientes com	

	dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	66
Figura 11 -	Dendrograma escolhido desconsiderando casos atípicos, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	67
Figura 12 -	Relação entre o decil de leucócitos e o OR de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	75
Figura 13 -	Relação entre o decil de plaquetas e o OR de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	75
Figura 14 -	Relação entre o decil de mudança de hematócrito e o OR de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	76
Figura 15 -	Comparação da escala desenvolvida para o diagnóstico de dengue contra a definição de caso suspeito de dengue da OMS, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	79
Figura 16 -	Distribuição da população com síndrome febril aguda segundo pontuação e diagnóstico de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	80
Figura 17 -	Proporção de casos de dengue segundo pontuação diagnóstica em doentes com síndrome febril aguda, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	80
Figura 18 -	Área abaixo da curva ROC segundo subgrupos, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	82
Figura 19 -	Comparação das curvas ROC dos modelos preditivos de dengue aplicados na primeira avaliação, Bucaramanga,	87

Colômbia, 2003-2008.

- Figura 20 – Comparação entre as áreas abaixo da curva ROC de diferentes escalas aplicadas à primeira consulta, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008. 88
- Figura 21 - Distribuição de doentes com síndrome febril aguda segundo pontuação na primeira avaliação e segundo o diagnóstico, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008. 89
- Figura 22 - Estimações dos valores preditivos (positivo [VPP] e negativo [VPN]) das definições de caso suspeito e provável segundo a prevalência de dengue. 95
- Figura 23 - Árvore de decisões. 96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definições utilizadas para a vigilância do dengue (OMS, 2000).	29
Quadro 2 - Classificação dos casos de dengue (OMS, 2000).	31
Quadro 3 - Classificação de gravidade proposta em 2008 e atualmente em avaliação (OMS, 2009).	43
Quadro 4 - Proposta de classificação da gravidade do dengue.	69
Quadro 5 - Proposta de definições de caso suspeito e provável de dengue, baseadas nas manifestações clínicas e do hemograma.	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Casos de dengue, dengue hemorrágico (DH) e mortes por dengue, segundo região, na América Latina e no Caribe, 1980-2007.	22
Tabela 2 -	Descrição da coorte de pacientes com dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	63
Tabela 3 -	Caracterização dos clusters com base nas variáveis usadas para sua definição, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	67
Tabela 4 -	Validação dos clusters: comparação com base em variáveis diferentes a aquelas que definiram os agrupamentos, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	68
Tabela 5 -	Distribuição dos pacientes de acordo com os clusters e a classificação proposta de gravidade, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	70
Tabela 6 -	Validação dos grupos de gravidade propostos: comparação baseada em variáveis diferentes a aquelas que definiram os clusters, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	70
Tabela 7 -	Sintomas coletados até o sétimo dia de doença, segundo estado de infecção, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	72
Tabela 8 -	Sinais coletados até o sétimo dia de doença, segundo infecção, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	73

Tabela 9 -	Diferenças entre dengue e outras etiologias de síndrome febril aguda nas variáveis do hemograma, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	74
Tabela 10 -	Frequência de dengue segundo parâmetros do hemograma, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	76
Tabela 11 -	Modelo diagnóstico (principal) para diagnosticar dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	77
Tabela 12 -	Atribuição de pontuação às manifestações associadas ao dengue, segundo os coeficientes da regressão logit, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	78
Tabela 13 -	Caraterísticas operativas dos pontos de corte da escala para o diagnóstico de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	81
Tabela 14 -	Probabilidade estimada de infecção por dengue segundo o grupo de risco definido pela pontuação na escala diagnóstica, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	81
Tabela 15 -	Aplicação do modelo principal à informação da primeira avaliação, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	83
Tabela 16 -	Síntomas e sinais iniciais em pacientes com dengue e outras causas de síndrome febril agudo, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	84
Tabela 17 -	Modelo desenvolvido a partir das manifestações iniciais, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	86

Tabela 18 -	Atribuição de pontuação às manifestações precoces associadas ao dengue, segundo os coeficientes da regressão logit, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	87
Tabela 19 -	Caraterísticas operativas da escala principal aplicada no ingresso, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	89
Tabela 20 -	Utilidade das definições de caso para identificar casos de dengue e sensibilidade para casos de dengue complicado, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	93
Tabela 21 -	Comparação da acurácia (proporção de pacientes corretamente clasificados) segundo a definição de caso utilizada, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.	94

Siglas Utilizadas

ALT	- Alanino amino Transferasa
AST	- Aspartato amino Trasferasa
CK	- Creatinquinasa
DC	- Dengue Clássico
DCMH	- Dengue Clássico com Manifestações Hemorrágicas
DH	- Dengue Hemorrágico
DP	- Desvio Padrão
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
IIQ	- Intervalo Interquartil
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPAS	- Organização Pan-Americana da Saúde
OR	- Odds Ratio / Razão de Chances
PAM	- Pressão Arterial Média
ROC	- Receiver Operating Characteristic / Características Operador Receptor
SCD	- Síndrome de Choque por Dengue
SFA	- Síndrome Febril Aguda
SFA-OD	- Síndrome Febril Aguda de Origem Desconhecida
VPN	- Valor Preditivo Negativo
VPP	- Valor Preditivo Positivo

1 INTRODUÇÃO

O dengue é a doença viral transmitida por mosquitos com a maior incidência em todo o globo (GUBLER, 1998; GUZMAN e ISTÚRIZ, 2010). Anualmente, cerca de 100 milhões de casos novos são notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS) o que implica elevados custos sociais e econômicos às regiões endêmicas (TAPIA-CONYER et al., 2009; BEAUTÉ e VONG, 2010). Esta doença se caracteriza por febre alta acompanhada de sintomas que ocasionam prostração, tais como cefaléia, mialgias, fadiga, entre outros. Além disso, muitos pacientes precisam atendimento hospitalar com expressivo impacto sobre os custos da assistência.

Nas Américas, a primeira vez que se reconheceu uma doença similar ao dengue foi no século XVIII (GUZMAN e KOURI, 2003). Depois, no século XIX ocorreram três pandemias de uma doença com as características dessa doença em intervalos de aproximadamente 20 a 30 anos (1827-1828, 1850 e 1879-1880). Posteriormente, entre o final do século XIX e as primeiras décadas do século XX, a urbanização e o aumento do intercâmbio comercial entre as cidades, foram relacionados a epidemias que se espalharam rapidamente entre os países americanos. Depois, a partir das décadas de 50s e 60s com a introdução de novas técnicas diagnósticas foi possível documentar com dados laboratoriais as primeiras epidemias (ANDERSON et al., 1956; ROSEN, 1958). Enquanto alguns países latinoamericanos, como o Brasil, os primeiros surtos documentados pelo laboratório aconteceram nos anos 80s (SIQUEIRA, 2005).

Porém, nos últimos 35 anos assistimos a uma intensificação da atividade da doença. A última re-introdução do dengue na América foi registrada no final dos anos 70s e início dos 80s, e sua incidência tem demonstrado um rápido aumento em praticamente todos os países, com destaque para os períodos de epidemias nos anos de 1998 e 2002 (SAN MARTÍN et al, 2010). No entanto, a letalidade da doença não seguiu o

mesmo padrão em todas as regiões. Assim, por exemplo, os dados da OMS indicam que a letalidade do dengue hemorrágico (DH) tem aumentado nos países do Cone Sul (superando 7%), enquanto que na região Andina diminuiu, situando-se atualmente em torno de 0,5% (Figura 1 e Tabela 1).

Figura 1. Razão entre casos fatais e DH (estimativa da letalidade do DH) em América do Sul.

Região Andina: Bolívia, Colômbia, Equador, Peru e Venezuela.
 Cone Sul: Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai.
 Fonte: San Martín et al, 2010.

Dado que a mortalidade por dengue é considerada evitável e que pode ser reduzida com estratégias simples, derivadas do diagnóstico e tratamento oportunos (MARTÍNEZ, 2006), é plausível que existam diferenças importantes entre as regiões quanto à implementação dos protocolos de atendimento ou relacionadas com a cobertura de cuidados em saúde.

Porém, outra possível explicação para as diferenças entre regiões poderia ser a aplicação heterogênea das definições de caso e da classificação de sua gravidade. Isso geraria diferenças substanciais entre os denominadores utilizados para estimar a letalidade da doença e, portanto, este seria um fator limitante para a vigilância e controle da mesma. Daí a necessidade de contar com definições de caso e classificações de gravidade confiáveis e que reflitam o impacto da doença numa comunidade.

Tabela 1 - Casos de dengue, dengue hemorrágico (DH) e mortes por dengue, segundo região, na América Latina e no Caribe, 1980-2007.

Região	Período			Total
	1980-9	1990-9	2000-7	
Todas as regiões				
Totais de Casos	1.032.204	2.725.055	4.731.798	8.489.057
DH	13.398	58.419	111.724	183.541
Mortes	242	577	1.391	2.210
Proporção: DH/Dengue	1,30%	2,14%	2,36%	2,16%
Razão: Mortes/DH	1,81%	0,99%	1,25%	1,20%
Letalidade do dengue	0,02%	0,02%	0,03%	0,03%
México e América Central				
Totais de Casos	280.584	519.777	604.507	1.404.868
DH	172	7.112	37.206	44.490
Mortes	11	172	258	441
Proporção: DH/Dengue	0,06%	1,37%	6,15%	3,17%
Razão: Mortes/DH	6,40%	2,42%	0,69%	0,99%
Letalidade do dengue	0,00%	0,03%	0,04%	0,03%
Andina				
Totais de Casos	120.875	564.640	891.838	1.577.353
DH	2.667	48.714	65.349	116.730
Mortes	73	279	331	683
Proporção: DH/Dengue	2,21%	8,63%	7,33%	7,40%
Razão: Mortes/DH	2,74%	0,57%	0,51%	0,59%
Letalidade do dengue	0,06%	0,05%	0,04%	0,04%
Cone Sul				
Totais de Casos	196.497	1.499.598	3.056.054	4.752.149
DH	4	877	6.792	7.673
Mortes	0	21	500	521
Proporção: DH/Dengue	0,00%	0,06%	0,22%	0,16%
Razão: Mortes/DH	0,00%	2,39%	7,36%	6,79%
Letalidade do dengue	0,00%	0,00%	0,02%	0,01%
Caribe				
Totais de Casos	434.248	141.040	179.399	754.687
DH	10.555	1.716	2.377	14.648
Mortes	158	105	302	565
Proporção: DH/Dengue	2,43%	1,22%	1,32%	1,94%
Razão: Mortes/DH	1,50%	6,12%	12,71%	3,86%
Letalidade do dengue	0,04%	0,07%	0,17%	0,07%

Fonte: SAN MARTÍN et al, 2010

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Dengue é uma doença de relevância em Saúde Pública nos países tropicais e subtropicais. Atualmente, estima-se que 2,5 a 3 bilhões de pessoas vivem expostas ao risco de se infectar com o vírus do dengue. Só nas Américas, os casos notificados superaram os 900.000 por ano durante os últimos anos (PAHO, 2007, 2008). Nas últimas décadas esta doença tem mostrado um aumento exponencial na América Latina e no Caribe, de aproximadamente um milhão de casos notificados na década de 1980, passamos para 2,7 milhões nos anos 90 e mais de 4,7 milhões entre 2000 e 2007 (Tabela 1). Tais dados causam preocupações sobre o que eles estão refletindo e sobre os processos e ferramentas utilizadas na vigilância da doença.

O dengue é uma doença infecciosa aguda, cujo agente etiológico é um vírus pertencente à família Flaviviridae, de genoma RNA, do qual são conhecidos quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). É transmitido por picadas de insetos de hábitos urbanos, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor. Apresenta espectro clínico muito amplo, desde formas oligossintomáticas até quadros graves com hemorragia e choque, devido a uma permeabilidade vascular anormal, podendo evoluir para o óbito (GLUBER, 1998).

Os pacientes que adquirem a doença pela primeira vez (“infecção primária”) desenvolvem imunidade homóloga do sorotipo. Embora casos graves possam ocorrer, as infecções primárias são frequentemente assintomáticas ou oligossintomáticas. Em contraste, 90% dos casos de DH, com o sem Síndrome de Choque por Dengue (SCD), acontecem numa segunda exposição (“infecção secundária”) para uma estirpe heteróloga do dengue (MATHEW e ROTHMAN, 2008). Ou seja, os pacientes podem ficar permanentemente protegidos contra o sorotipo que causou a primeira infecção, mas essa imunidade é um fator de risco para desenvolver doença

grave quando infectados por um sorotipo diferente. De fato, os pacientes com uma infecção secundária heterotípica têm uma chance pelo menos 40-80 vezes maior de desenvolver DH/SCD quando comparados com pacientes com infecção primária (HALSTEAD et al., 2003).

Os mecanismos pelos quais o dengue poderia causar doenças graves estão sendo investigados, mas a literatura vigente sugere três componentes que interagem e geram uma resposta imune exagerada induzida por dengue. Um componente é uma falta de regulação da imunidade celular. Isto acontece porque a infecção, pelo vírus, das células dendríticas ativa as células T e estas produzem grandes quantidades de citocinas, sendo esta uma característica dos casos de DH/SCD (NIELSEN, 2009).

Um segundo componente de reforço imunológico é o Realce Dependente de Anticorpos (Antibody Dependent Enhancement [ADE]). Anticorpos Heterólogos não-neutralizantes reconhecem epitopos do vírus do dengue e reforçam a infectividade facilitando seu ingresso as células mediante receptores Fc (LITTAUA et al., 1990). Além disso, os anticorpos têm sido associados a um processo auto-imune, que também pode exacerbar extravasamento vascular e a produção de citocinas (NIELSEN, 2009).

Finalmente, o terceiro componente de interação na ativação imune é o sistema do complemento. Muitas das principais citocinas envolvidas na exacerbação da produção de citocina que caracteriza DH/SCD são reguladas por proteínas do complemento e anafilatoxinas associadas (NIELSEN, 2009). Estes três sistemas interagem e se reforçam mutuamente para criar um estado de atividade inflamatória sistêmica. Estas alterações levam a um aumento da permeabilidade vascular e a transtornos hemostáticos, os quais se traduzem em extravasamento de plasma e tendência ao sangramento, complicações que são as principais causas de morte por dengue.

2.1 CARACTERÍSTICAS DO DENGUE EM ÁREAS ENDÊMICAS

Estes mecanismos também parecem explicar o comportamento da doença na sua introdução numa comunidade. Os primeiros surtos numa região, geralmente, têm uma gravidade e letalidade menor. Depois, com a introdução de novos serotipos, essa arbovirose começa se a apresentar em pessoas que tem anticorpos não neutralizantes, desse momento em diante, a frequência de complicações aumenta dramaticamente em pacientes de todas as idades, inclusive em crianças menores de um ano que podem herdar anticorpos maternos contra algum serotipo ao qual a mãe esteve exposta (CAPEDING et al., 2010).

Esta dinâmica faz que as populações apresentem padrões diferentes de gravidade e variações dos grupos etários afetados. Uma comparação clássica entre áreas endêmicas é aquela entre a América (excluindo os EUA e Canadá) e o Sudeste Asiático (HALSTEAD, 2006). Ambas as regiões são consideradas endêmicas para dengue e têm tamanhos similares de população (aproximadamente 500 milhões de habitantes). No entanto, essas regiões têm grandes diferenças tanto nos grupos de idade afetados quanto a incidência das formas graves e mortalidade por dengue (HALSTEAD, 2006).

Na América, os adultos são os mais afetados e a maioria dos casos se apresentam sem complicações (dengue clássico [DC]). Por outra parte, no Sudeste da Ásia, as crianças são as principais vítimas e a maioria dos casos é grave. De fato, a incidência de DH nesta última região é aproximadamente 17 vezes a evidenciada nos países da América (45,2 versus 2,6 casos por ano por 100.000 habitantes), segundo dados de vigilância de 1996 a 2000. Consistentemente, a mortalidade por dengue no Sudeste da Ásia atingiu 3,4 casos por milhão de habitantes, enquanto na América Latina esse coeficiente foi inferior a 0,3 no mesmo período (SAN MARTÍN et al., 2010; HALSTEAD, 2006).

Vários fatores podem explicar essas diferenças entre regiões, um deles pode estar relacionado com o componente racial, que pode ser explicado por determinantes genéticos associados à gravidade do dengue

(ACIOLI-SANTOS, 2008; CHAN, 2010). Outro fator pode ser a densidade populacional. Para o ano 2000, os países do Sudeste Asiático apresentavam, em média, 122 pessoas por km^2 , enquanto na América Latina e no Caribe, este valor foi de apenas 25,8 pessoas/ km^2 . Em vários estudos tem sido relatado o papel desse fator sobre a carga da doença, definida esta última como o total de morbidade e mortalidade atribuída à mesma (CULYER, 2010). Historicamente, o crescimento populacional e a urbanização descontrolada têm sido associados ao aumento da incidência de dengue (GUZMAN e ISTÚRIZ, 2003).

Na verdade, essa variável pode ser tão importante que tem se estimado que deve haver uma população de pelo menos 10.000 pessoas para sustentar a transmissão de dengue em uma comunidade (KYLE, 2008). Além disso, uma recente análise revelou que uma elevada densidade populacional (> 120 habitantes/ km^2) estaria associada com o triplo de mortes por dengue (DIAZ-QUIJANO e WALDMAN, 2011). Essa relação pode ser consequente à proximidade entre os indivíduos, situação que facilitaria os contatos entre eles e os vetores o que multiplicaria a probabilidade de desenvolver os ciclos de transmissão do vírus.

Porém, além dos fatores demográficos, outro determinante da carga da doença é o momento de endemicidade. Embora existam registros sobre casos de dengue há mais de um século nos dois continentes, na América a progressão da endemização do dengue foi atenuada em meados do século XX. Isso como resultado de campanhas de erradicação do vetor implementadas pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS) na década de 1950 (HALSTEAD, 2006). Foi só para o final dos anos 60 que se apresentaram novos casos de dengue no Caribe e só até as décadas seguintes a doença foi espalhada pelos demais países latino-americanos.

Em contrapartida, no Sudeste Asiático não houve campanha de erradicação formal contra *A. aegypti*. Ao invés disso, a catástrofe ecológica que representou a Segunda Guerra Mundial alterou a epidemiologia do dengue na Ásia de forma permanente. Isto foi devido à propagação do vírus pelos combatentes e civis que viajavam no sul da Ásia e no Pacífico. Foi

assim que no pós-guerra, enquanto que na América Latina foram consolidadas as estratégias de controle de vetores na década de 50, no Sudeste Asiático foi estabelecida a pandemia moderna de DH documentada com relatórios em Bangkok (Tailândia) em 1950 e Filipinas em 1954 (HALSTEAD, 2006).

Rapidamente, as crianças passam a ser mais afetadas pelo dengue nestes países. Na Tailândia, por exemplo, para os anos 60 a moda da idade das crianças internadas por dengue foi de 5 anos e não houve casos em adultos (HALSTEAD, 2006). Nessa época, 50% das crianças de 5 anos já tinham apresentado infecção por um ou mais sorotipos do vírus, enquanto todos os habitantes de 20 anos ou mais já tinham anticorpos para todos os sorotipos do vírus (HALSTEAD et al., 1969; FISCHER e HALSTEAD, 1970). É por isso que as crianças foram as mais afetadas, pois foram que apresentavam mais frequentemente as infecções secundárias. Em idades mais avançadas, a exposição a todos os sorotipos levava a uma forma de imunização natural e por isso o dengue não era considerado uma doença do adulto.

O caso do Sudeste asiático mostra como o aumento da força da infecção (determinado pelo número de contatos e a proporção dos que estão infectados) muda a ocorrência de infecção para idades mais jovens e, dado que as crianças têm mais risco de complicações, tudo isto gera um aumento dos casos graves e da letalidade do dengue.

Na América depois do enfraquecimento das atividades de controle vetorial, houve o aumento mais dramático na incidência e mortalidade por dengue durante as últimas três décadas. Apesar disso, a mudança para as idades mais jovens não ocorreu, até agora, com a mesma intensidade verificada na Ásia. Porém alguns países, como a Venezuela e o México, verifica-se maior comprometimento das crianças, registrando-se a maior incidência de DH entre 5 e 9 anos e entre 10 e 14, respectivamente.

Todavia, em outros países como o Brasil, a maior incidência de DH ocorre em adultos jovens (SAN MARTIN et al., 2010). No entanto, modelos matemáticos têm sugerido que nas próximas décadas vai se apresentar uma

diminuição da idade das pessoas afetadas por esta doença. Assim, se for mantida a mesma força de infecção observada de 1986-2006, esperamos que para o ano de 2025, a mediana, a média e a moda de casos de dengue hemorrágico no Brasil, passem de 24, 29 e 14 para 13, 15,2 e 11, respectivamente. Da mesma forma, a proporção de casos de DH em crianças menores de 15 anos, que hoje se situa em menos de 30%, poderá elevar-se, em 2025, para 58% (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al., 2011).

Por tudo isso, é provável que no futuro, em algumas regiões da América Latina se apresente um padrão de doença semelhante ao apresentado no Sudeste da Ásia, com maior envolvimento das crianças e patamares mais elevados de morbidade e mortalidade por dengue. Porém, dado que existem outros fatores ambientais e demográficos associados com a doença e sua gravidade, é possível que nosso continente não chegue a reproduzir fielmente a situação das regiões asiáticas.

Diante do exposto, só podemos afirmar que cada região endêmica se encontra num momento epidemiológico particular, com grupos de idade e graus de gravidade diferenciados. Consequentemente, a aplicação de uma definição do caso terá utilidade variável de acordo à região. Isto porque, entre outras razões, os valores preditivos dependem da prevalência da doença na área de interesse.

Além disso, dependendo da faixa etária afetada a expressão da gravidade será diferente. Por exemplo, na Nicarágua se mostrou que as crianças eram mais propensas a cumprir todos os critérios de DH, enquanto que nos adultos podem ocorrer complicações potencialmente fatais sem que correspondam à definição de DH (BALMASEDA et al., 2005). É compreensível, portanto, que a utilidade da classificação da gravidade também varie de acordo com a distribuição etária observada.

Pelo exposto, tanto a definição de caso quanto a classificação de gravidade, podem apresentar limitações dependendo da região na que vai ser utilizada. Por isso se justifica reconsiderar estas ferramentas da vigilância epidemiológica a partir do estudo dos nossos pacientes, no atual período de endemicidade.

2.2 DEFINIÇÕES DE CASO E CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE

A OMS tem proposto definições de casos para o dengue e uma classificação da gravidade (OPAS, 2000). As definições de caso suspeito, provável e confirmado de dengue são apresentadas no Quadro 1. Os casos suspeitos são definidos pela presença de manifestações frequentes no dengue. Por outra parte, a definição de caso provável exige ao menos uma prova sorológica ou algum nexa epidemiológico com casos confirmados.

Quadro 1 - Definições utilizadas para a vigilância do dengue (OMS, 2000).	
Caso suspeito de dengue. Doença febril aguda, de 2 a 7 dias de duração, com duas ou mais das seguintes manifestações:	
	Cefaléia Dor retroorbital Mialgia Dor nas articulações Exantema Manifestações hemorrágicas Leucopenia
Caso provável de dengue. Um caso suspeito de dengue com uma ou mais das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> • Uma prova sorológica positiva em uma amostra de fase aguda tardia ou de convalescência. • Aparecimento no mesmo lugar e ao mesmo tempo em que outros casos confirmados de dengue. 	
Caso confirmado de dengue. Caso suspeito que se confirma no laboratório com algum dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Isolamento do vírus do dengue no soro, plasma, leucócitos ou amostras de autópsia, • Aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de IgG ou anticorpos IgM contra um ou mais antígenos do vírus dengue em amostras de soro. • Detecção do antígeno do vírus do dengue no tecido da autópsia ou amostras de soro. • Detecção de seqüências genômicas virais no tecido da autópsia, amostras de soro ou líquido cefalorraquidiano pela reação em cadeia da polimerase. 	

Porém, a confirmação dos casos requer a realização de provas sorológicas ou virológicas, que muitas vezes somente estarão concluídas na convalescência. Por isso, o tratamento e a notificação dos casos estão

baseados somente nas manifestações clínicas e no resultado do hemograma. Atualmente, tanto nos países onde a introdução do dengue é recente e ocorrem periodicamente epidemias dessa doença, quanto naqueles onde a doença já assumiu caráter endêmico, notificam-se todos os casos suspeitos os quais são classificados e tratados, antes de ter alguma prova confirmatória (OMS, 2000). Este algoritmo de notificação poderia mudar com a introdução de testes rápidos de diagnóstico, tais como NS1. No entanto, ainda é feito desta forma nos países endêmicos.

Por outra parte, a classificação da gravidade é aplicada independentemente do grau de certeza do diagnóstico (bem seja suspeito, provável ou confirmado). Neste sentido, o DH implica a conjunção de três componentes: trombocitopenia, manifestações hemorrágicas e perda de plasma (Quadro 2). Em alguns pacientes, a perda de plasma leva a um quadro clínico de hipotensão e choque hipovolêmico, conhecido como SCD. Por outro lado, os casos do dengue que não reúnem todos os critérios de DH são considerados casos de DC e assume-se que todos evoluirão com um curso benigno (OPAS, 2000).

Embora todos os casos suspeitos de dengue (incluindo DC, DH e SCD) sejam notificados ao sistema de vigilância, só uma pequena proporção deles é estudada com provas sorológicas ou virológicas. Isto é devido a que os testes são caros ou podem precisar equipamentos ou tecnologias que nem sempre estão disponíveis nas áreas endêmicas. Na Colômbia, por exemplo, a regra é realizar provas sorológicas nos casos de DH/SCD e em 10% dos casos de DC (Figura 2). No ano 2008, foram notificados 26.732 casos na Colômbia com suspeita clínica de dengue, mas, só 3394 (12,7%) tinham confirmação de laboratório (PAHO, 2008). Sendo esta situação pior em outros países, pois no mesmo ano somente 6,4% (58.521/908.926) do total de casos notificados na América, tinham um respaldo diagnóstico de laboratório.

Em outras palavras, a vigilância da doença está baseada na notificação e classificação dos casos suspeitos com fundamento em dados

clínicos e epidemiológicos, pois mais de 90% dos casos notificados ficam sem provas etiológicas específicas adicionais, ou seja, fundamenta-se principalmente na vigilância da síndrome febril. Por isso, é essencial ter uma definição de caso suspeito com elevada validade, mas baseada na clínica e ajustada ao contexto epidemiológico. Por sua vez, a classificação da gravidade é indispensável para estimar a carga da doença para uma região e o potencial impacto de intervenções individuais e comunitárias.

Quadro 2 - Classificação dos casos de dengue (OMS, 2000).*	
<p>Crítérios para Dengue Hemorrágico (DH). Caso de provável ou confirmado com as seguintes 3 alterações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tendências hemorrágicas com um ou mais dos seguintes eventos: <ul style="list-style-type: none"> • Prova do laço (torniquete) positivo. • Petéquias, equimoses ou púrpura. • Sangramento das mucosas, trato gastrointestinal, locais de injeção ou outros sites melena ou hematêmese. 2. Trombocitopenia (100.000 ou menos por mm³) 3. Evidências de perda de plasma devido ao aumento da permeabilidade vascular, com um ou mais dos seguintes eventos: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do hematócrito por idade e sexo mais de 20%. • Diminuição de 20% ou mais de hematócrito após a taxa de tratamento de reposição de perdas face à base. • Sinais de perda de plasma: derrame pleural, hipoproteinemia, ascite. 	
<p>Síndrome de Choque por dengue (SCD). Todos os critérios para DH mais sinais de insuficiência circulatória com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulso rápido e fraco, e diminuição da pressão de pulso (≤ 20 mmHg), ou • Hipotensão para a idade, pele fria úmida, agitação. 	

* Esta classificação é aplicada aos casos de dengue independentemente de se forem suspeitos, prováveis ou confirmados.

Infelizmente, apesar de amplamente conhecidas, as definições de caso e a classificação da gravidade, têm sido fortemente criticadas pela dificuldade para sua aplicação e a sua pouca utilidade para tomar decisões na prática médica (MARTÍNEZ et al., 2005; RIGAU-PEREZ, 2006). Assim, por exemplo, a definição de caso suspeito de dengue, embora seja sensível, pode ter uma especificidade tão baixa como do 1% quando se aplica numa

população de pacientes com síndrome febril aguda (SFA) de uma área endêmica (MARTÍNEZ et al., 2005).

Figura 2 - Diagrama de decisão usado para a vigilância do dengue na Colômbia.
 SFA-OD: Síndrome Febril Aguda de origem desconhecida. DH/SCH: Dengue Hemorrágica/Síndrome de choque por dengue. DC: Dengue clássica.

Em outras palavras, 99% dos pacientes com SFA associadas a outras patologias que não o dengue, cumpre a definição de caso suspeito de dengue. Então, numa região tropical há muitas doenças que ocasionam febre de início súbito e podem ser clinicamente classificadas como dengue. Isto representa um grande número de falsos positivos e com isso temos uma importante sobrecarga dos serviços do pronto-socorro e uma inadequada utilização dos recursos diagnósticos.

Por outra parte, na classificação da doença, a definição do DH é específica para as condições de maior gravidade, todavia, sua sensibilidade para estabelecer condutas como à indicação da hospitalização é muito baixa. Isto acontece com muitos doentes que precisam tratamento urgente para complicações como sangramento espontâneo, hipotensão, ou ainda, que requerem vigilância permanente por causa da sua trombocitopenia profunda, mas não preenchem todos os critérios estabelecidos para a síndrome do DH (RIGAU-PEREZ, 2006; BALMASEDA et al., 2005; CAMACHO et al., 2004; DÍAZ et al., 2005).

A definição de DH foi desenvolvida no ano 1975, a partir das observações feitas no sudeste asiático, baseadas numa população de crianças hospitalizadas (RIGAU-PEREZ, 2006). Nas décadas seguintes, esta classificação tem sido amplamente utilizada para a vigilância epidemiológica e para condutas clínicas na orientação do tratamento (WHO, 1999; OMS, 2000). Tais critérios passaram a ser utilizados em todas as regiões do mundo independente do grau de endemicidade e dos grupos de idade afetados, além de desconsiderar a necessidade de hospitalização como um parâmetro para orientar a classificação.

Como era de se esperar, a aplicação desta classificação mostrou falhas importantes no nosso continente. Por exemplo, na Nicarágua, um estudo com informação de três hospitais durante os anos 1999 a 2001, revelou que a definição do DH não apresenta bom desempenho para detectar a maioria dos pacientes com complicações do dengue, especialmente nos adultos (BALMASEDA et al., 2005).

De forma similar, estudos efetuados na Colômbia têm sugerido que quase todos os doentes, que são hospitalizados por dengue, não cumprem todos os critérios de gravidade do DH (CAMACHO et al., 2004; DÍAZ et al., 2005). Ali é especialmente frequente que estes pacientes não desenvolvam sinais de extravasamento plasmático mesmo quando apresentam sangramento espontâneo, hipotensão ou trombocitopenia profunda (plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$).

A Figura 3 apresenta dados de estudos prospectivos realizados em Bucaramanga, Colômbia, mostrando a distribuição dos pacientes com febre aguda (MARTÍNEZ et al., 2005; MARTÍNEZ-VEGA et al., 2006). Esta área é considerada hiperendêmica, segundo os organismos de vigilância epidemiológica nacional, e estes estudos foram desenvolvidos em anos com coeficientes de incidência que oscilavam entre os 100 e 300 casos por 100.000 habitantes.

Figura 3 - Distribuição da população com febre aguda numa área endêmica de dengue, segundo as definições de caso suspeito, confirmado e a classificação de gravidade, Bucaramanga, Colômbia, 2004.

As percentagens são definidas em relação ao grupo imediatamente anterior.

Segundo estes dados, quase todos os pacientes com SFA de origem desconhecida (SFA-OD) são compatíveis com a definição de caso suspeito. Por tanto, essa é uma definição com uma especificidade muito baixa e o

valor preditivo positivo não é bom (53,2%) e diminuiria dramaticamente em condições de menor frequência da doença.

Por outra parte, menos de um quarto dos pacientes com alguma complicação que requer hospitalização (por extravasamento de plasma, sangramento maior ou trombocitopenia profunda), apresentam todos os critérios de DH. Por tanto, a classificação da gravidade é pouco sensível e, portanto, não é útil para tomar decisões na prática médica e, na vigilância epidemiológica, não reflete adequadamente a carga da doença.

Os argumentos apresentados sugerem que para as regiões endêmicas latinoamericanas, a definição proposta para caso suspeito de dengue e a classificação da gravidade são pouco úteis tanto para a identificação e o oportuno manejo do dengue quanto para a sua vigilância epidemiológica.

2.3 VALIDADE DAS DEFINIÇÕES DE CASO NUMA ÁREA ENDÊMICA

Além da sensibilidade e a especificidade, o outro determinante da utilidade das definições de caso é a prevalência da doença. Esta vai afetar os valores preditivos das definições. Dado que a definição de caso suspeito tem uma sensibilidade muito alta não preocupa o valor preditivo negativo pois este vai ser alto também mesmo em cenários com diferentes níveis de frequência.

Porém, a especificidade desta definição é quase nula com um número inaceitável de falsos positivos (Figura 3). Por isso, o valor preditivo positivo (VPP) será reflexo direto da frequência da doença na mesma população. Então, em situações de baixa incidência o VPP diminuirá dramaticamente e a utilização da definição de caso suspeito, como pilar para a vigilância do dengue, só vai congestionar o sistema com uma grande quantidade de casos de febre de diversas etiologias.

Um estudo prospectivo realizado numa área endêmica de dengue numa fase interepidêmica (Bucaramanga, Colômbia), em pacientes com SFA, comparou os diagnósticos feitos pelos médicos na primeira consulta com os resultados de provas sorológicas e virológicas específicas para dengue. A pesquisa revelou que a maioria dos casos de dengue, recebeu outro diagnóstico na primeira consulta e que a concordância entre os médicos e as provas confirmatórias tinha um valor de Kappa de -0,1 (MARTÍNEZ-VEGA et al., 2006).

Ou seja, a correspondência entre o diagnóstico clínico do dengue e aquele baseado no laboratório foi menor do esperado pelo acaso. Ante o exposto, é evidente que a definição de caso suspeito do dengue deve ser revisada e as manifestações que as compõem precisam ser avaliadas para determinar sua pertinência e utilidade para fundamentar decisões nas primeiras consultas da SFA nas áreas endêmicas.

Por outra parte, é importante considerar que o conceito de caso provável oferece a opção do nexos epidemiológico, para identificar os casos de dengue, definido como o aparecimento no mesmo lugar e, ao mesmo tempo de outros casos confirmados (OPAS, 2000). Porém esta opção é muito questionável, primeiro pelos problemas já referidos para a confirmação de casos. De fato a maioria dos casos que são estudados com provas diagnósticas só tem acesso a uma medição isolada de IgM (não o teste pareado que se recomenda para a confirmação) (ANDERS et al., 2011; GREGORY et al., 2010). Por outra parte, mesmo aceitando as provas isoladas de IgM como evidência da circulação do vírus numa região, existiria um outro problema, e é que numa área endêmica praticamente todas as pessoas terminam morando perto de um caso de dengue.

Este é o caso de Bucaramanga (Colômbia), onde foi executado o presente estudo e onde, cada ano, ocorrem mais de 200 casos por 100.000 habitantes. É uma cidade com aproximadamente 600.000 habitantes subdividida em 17 setores chamados de “comunas”. O dengue foi introduzido na cidade nos anos 90s e nos primeiros cinco anos da última década já tinham circulado os quatro serotipos do vírus (Figura 4) e no ano

de 2006, a incidência de casos notificados, incluindo DC y DH, foi de 497 casos por 100.000 habitantes afetando todas as faixas etárias, especialmente as crianças entre cinco e 14 anos (Figura 5).

Figura 4 - Frequência relativa dos serotipos de dengue em Bucaramanga, Colômbia, anos 1998-2004.

Fonte: Ocazonez et al, 2006.

Nesse mesmo ano foram identificados casos de dengue em todas as comunas da cidade (Figura 6). Por este motivo, praticamente todos os habitantes poderiam ter um nexos epidemiológico verificável e se desenvolverem uma doença febril de qualquer etiologia, que preenchesse a definição de caso suspeito, poderia se considerar como “caso provável”. Por isso, nestas circunstâncias a validade da definição de caso provável segundo o critério epidemiológico, seria equivalente à de caso suspeito, com sensibilidade alta, mas com especificidade quase nula.

Figura 5 - Coeficientes de incidência de casos reportados de dengue segundo idade, Bucaramanga, Colômbia, 2006.

Fonte: Secretaria de Saúde de Bucaramanga.

Tudo isto ressalta a importância da definição de caso suspeito como pilar da vigilância da atividade do dengue e sugere que a referida definição deve ser modificada para aumentar sua especificidade e, por decorrência, o seu valor preditivo positivo, sem perder sua sensibilidade. Além disso, poderia se propor uma definição de caso provável baseada na clínica e os achados de laboratório. Esta última seria uma ótima ferramenta para a vigilância epidemiológica nas áreas endêmicas ou em cenários de epidemias, complementando e ajudando a racionalizar as técnicas diagnósticas para confirmar os casos.

Fonte: Secretaria de Saúde de Bucaramanga.

2.4 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE EM RELAÇÃO AOS MECANISMOS BIOLÓGICOS

Além da utilidade das definições de caso para a identificação da doença, outra questão é a correspondência entre a classificação da gravidade com a magnitude do dano nos pacientes com dengue. Vários estudos têm mostrado uma relação entre a intensidade dos processos fisiopatológicos e a gravidade do quadro clínico em pacientes com dengue (CHEN et al., 2007; KUO et al., 1992; NIELSEN, 2009). A maioria desses estudos se baseia na distinção entre DC e DH e, portanto, sugerem uma correspondência entre a clínica e a patologia gerada pelo vírus.

Porém, pacientes que não cumprem todos os critérios de DH, mas tem alguma manifestação de gravidade, como o sangramento espontâneo, mostram alterações fisiopatológicas, sugerindo que podem existir diferentes mecanismos envolvidos em cada processo. Assim por exemplo, um estudo realizado em pacientes hospitalizados revelou que os pacientes com DC que desenvolveram manifestações hemorrágicas (DCMH), semelhante a aqueles com DH, tiveram uma maior frequência de infecção secundária por dengue

($p < 0,001$), bem como maior expressão de Interleucina-10 ($p = 0,023$) e menor de Interferón ($p = 0,009$) do que os doentes com DC (CHEN et al., 2007).

No entanto, os pacientes com DH tiveram níveis significativamente maiores de molécula de adesão celular vascular solúvel 1 do que aqueles com DCMH ($p = 0,038$) e com DC ($p < 0,001$) (CHEN et al., 2007). Este estudo fornece uma nova visão sobre os diferentes mecanismos imunes do DC, DCMH e DH. Estes resultados sugerem que o DC envolve uma reação de células T ajudadoras tipo 1 (T *helper* 1 [Th1]) e o DCMH envolve uma reação células T ajudadoras tipo 2 (T *helper* 2 [Th2]) alterada, enquanto que o DH envolve, além da reação Th2 alterada, um dano vascular aumentado que é consistente com o processo de extravazamento de plasma presente neste último grupo. Por isso, é lógico pensar que cada uma das complicações requiera um enfoque diagnóstico e terapêutico diferente.

Assim, as complicações que compõem a classificação de gravidade poderiam não estar intimamente correlacionadas e, por tanto, não seja pertinente esperar o cumprimento de todos os critérios para considerar um caso como grave. Isto tem motivado a flexibilização da classificação de gravidade para melhorar sua sensibilidade na identificação de complicações e, desta forma, favorecer a oportunidade no atendimento das mesmas (RIGAU-PEREZ et al., 1999).

Um estudo baseado na revisão de prontuários clínicos de doentes hospitalizados por dengue avaliou a relação entre a mudança do hematócrito e outras complicações do dengue. A análise mostrou que a variação no hematócrito estava consistentemente associada tanto com o sangramento, quanto com a trombocitopenia profunda (DIAZ-QUIJANO et al., 2009).

Porém, a associação parece ter mecanismos diferentes. Assim, os doentes com trombocitopenia profunda apresentavam valores de hematócrito significativamente maiores no início da hospitalização e depois valores similares aos demais pacientes. Por outro lado, aqueles que apresentaram hematemesis tinham valores de hematócrito similares aos

demais nos primeiros dias de hospitalização e significativamente inferiores no terceiro dia.

Isto sugere que os mecanismos, mediante os quais a variação do hematócrito é um indicador de gravidade, podem mudar segundo outros processos que acontecem simultaneamente. No primeiro caso, a relação entre um alto hematócrito e a trombocitopenia pode resultar de que ambos os processos são expressões de mecanismos imunológicos comuns. Porém, a associação entre a mudança do hematócrito com a hematemesis pode ser explicada pela perda de sangue (DIAZ-QUIJANO et al., 2009).

Tudo isto sugere que as relações entre os “critérios de gravidade” são complexas e podem seguir sentidos diferentes. Por isto, antes de estabelecer uma definição de caso grave, somando complicações, deve-se estabelecer primeiro se estas se apresentam conjuntamente, ou se têm distribuições diferentes sugerindo processos patológicos diversos.

2.4.1 Outras Manifestações de Gravidade Medidas no Laboratório

Além das manifestações tradicionalmente usadas para classificar a gravidade da doença, em pacientes com DH também tem se observado níveis elevados de alguns biomarcadores que são considerados indicadores de lesão de órgãos específicos. Por exemplo, tem-se descrito um aumento da aspartato amino transferasa (AST) e da alanino amino transferasa (ALT), sugerindo dano hepático, assim como um aumento da creatinoquinase (CK), possivelmente relacionados com o comprometimento músculo-esquelético, e, uma diminuição da albumina por perda de plasma intravascular (ALVAREZ e RAMIREZ-RONDA, 1985; KUO et al., 1992; VILLAR-CENTENO et al., 2008). Estes biomarcadores, além de serem indicadores de lesão em diferentes sistemas poderiam ajudar a validar as definições baseadas em manifestações clínicas.

2.5 INICIATIVAS RECENTES PARA MUDAR A DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE DENGUE

É importante anotar que a OMS atualmente está avaliando uma nova maneira de definir e classificar a gravidade do dengue. Esta proposta foi baseada em uma comissão de peritos, realizada em 2008 (WHO, 2009). Segundo esta proposta, um caso de dengue seria aquele paciente vivendo em uma área endêmica, com febre e pelo menos duas das seguintes manifestações: náuseas/vômitos, erupção cutânea (exantema), dores (“aches and pains”), teste de torniquete (do laço) positivo, leucopenia, e qualquer sinal de alarme. Portanto, esta definição é muito similar a aquela previa de caso suspeito pelo que é de esperar que tenha os mesmos problemas de especificidade.

Em relação à gravidade, esta comissão sugere considerar um grupo de dengue grave e um outro grupo de dengue com sinais de alarme (Quadro 3). Segundo esta classificação, os peritos sugerem definir o dengue grave como a presença de qualquer uma das seguintes complicações: choque hemodinâmico, acúmulo de líquido com dificuldade respiratória, hemorragia grave ou danos graves a um órgão alvo (WHO, 2009). Esta definição pode ser muito útil para refletir a demanda de procedimentos de alta complexidade tais como ressuscitação, transfusões, suporte inotrópico ou respiratório ou tratamento específico para falha de órgãos alvo (ALEXANDER et al., 2011).

No entanto, é evidente que esta definição de gravidade é muito específica às condições de extrema gravidade e que só se aplica aos pacientes criticamente enfermos. Isso representa uma limitação significativa porque, pelo menos no nosso meio, a maioria das infecções do dengue que requer hospitalização não precisa de intervenções como as mencionadas (ALAM et al., 2004; MARTÍNEZ-VEGA et al., 2006; NGUYEN et al., 2006). Consequentemente, esta definição de gravidade seria pouco sensível para caracterizar a carga da doença em termos de hospitalizações totais e perdas socioeconômicas por incapacidade.

Quadro 3 - Classificação de gravidade proposta em 2008 e atualmente em avaliação (OMS, 2009).

Dengue grave (severe dengue).

Caso de provável ou confirmado com alguma das seguintes alterações:

1. Grave extravasamento de plasma levando a:
 - Choque (SCD)
 - Acumulação de fluido com dificuldade respiratória
2. Sangramento grave, segundo parecer do clínico.
3. Compromisso grave do órgão
 - Fígado
 - Sistema nervoso central
 - Coração e outros órgãos

Dengue com sinais de alerta (warning signs)

Caso de provável ou confirmado com alguma das seguintes alterações:

- Dor abdominal
- Vômito persistente
- Acumulação clínica de fluidos
- Sangramento de mucosas
- Letargia, debilidade
- Fígado aumentado de tamanho (>2 cms)
- Incremento do hematócrito concomitante com rápida diminuição das plaquetas.

Por outra parte, entre os sinais de alerta estão alguns que não têm sido validados como marcadores de gravidade, tais como a debilidade, que é quase uma constante nos pacientes com dengue. Além disso, esta classificação não é clara em conceitos como "acumulação clínica de fluidos", "aumento do hematócrito" ou "rápido declínio do número de plaquetas". Por tudo o que foi exposto, podemos dizer que esta iniciativa de mudar a definição de dengue e sua classificação de gravidade é imprecisa e pouco concreta, tanto para orientar o tratamento quanto para a vigilância epidemiológica.

Já na primeira avaliação qualitativa, alguns especialistas apontam limitações a esta definição por ser menos específica que a anterior, por

poder levar a um sobrediagnóstico do dengue e, sobre os sinais de alerta, se critica o número elevado, o fato de serem subjetivos e comuns em outras doenças (BARNIOL et al., 2011). Tudo isto, pode ser o resultado do fato que esta proposta basear-se somente na opinião de peritos. Embora a opinião de especialistas pode ser útil, eles podem ter o viés de que sua experiência é baseada no manejo de pacientes com extrema gravidade. Por isso, seria conveniente apoiar a definição e classificação da doença com uma análise sistemática de dados clínicos de pacientes de áreas endêmicas, a partir dos casos de síndrome febril que consultam nos primeiros dias da doença.

Em resumo, as definições de caso suspeito de dengue (OMS, 2000) são muito sensíveis e pouco específicas o que se relaciona com um baixo VPP. Por isso, a sua aplicação dissociada da confirmação pelo laboratório resultaria num excesso de falsos positivos com subestimação da frequência relativa das formas graves, e por decorrência da letalidade. Por outra parte, o conceito de DH (assim como aquele recentemente proposto de dengue grave), é muito específico, porém pouco sensível para representar a carga da doença. Estes problemas das definições de caso e classificação da gravidade levam a uma baixa adesão a elas por parte dos médicos que devem notificar a doença. Por isso, com frequência só se notificam aqueles casos com sinais de complicações, e estes são registrados como DH com a finalidade de justificar a hospitalização frente a eventuais auditorias.

Em consequência, algumas regiões podem ter uma grande sobnotificação de casos suspeitos e uma superestimação da proporção dos casos de DH. Por tudo isto, a notificação e a aplicação dos critérios de gravidade podem variar muito entre diferentes regiões. Portanto, a comparabilidade dos dados entre populações distintas pode ser pouco confiável, e é difícil identificar os determinantes, grupos de risco e fatores prognósticos a partir da informação de vigilância epidemiológica.

Além disso, os problemas com as definições de caso suspeito e a classificação da gravidade também podem limitar o desenvolvimento de tecnologias terapêuticas e políticas públicas intersetoriais. Por exemplo, a falta de especificidade da definição de caso suspeito do dengue e a baixa

sensibilidade da definição do DH, poderiam levar a um viés não-diferencial que alteraria as estimativas de efeito, tornando-as nulas, tanto em ensaios clínicos como na avaliação das intervenções comunitárias.

Tudo isto justifica um estudo detalhado das manifestações e complicações desta doença com o fim de estabelecer definições de caso e classificação da gravidade, mais funcionais para melhorar a oportunidade da atenção, reconhecer fatores de risco, desenvolver estratégias para prevenção, tratamento e controle e, conseqüentemente, diminuir a morbidade e mortalidade por dengue.

Com estes fins, uma área como Bucaramanga, oferece um cenário adequado para o reconhecimento do espectro da doença num contexto epidemiológico que assemelha aqueles de outros países latinoamericanos. Isto permitiria fazer estimativas diretas dos valores preditivos das definições desenvolvidas, e assim, ter uma boa aproximação da sua utilidade em condições de alta endemicidade ou de epidemias.

A predição de eventos desfavoráveis é um dos principais objetivos dos atuais estudos clínicos prospectivos. No entanto, esta tese não inclui entre seus objetivos o desenvolvimento de modelos para prever a gravidade do dengue. Isso porque os dados da coorte, que são utilizados neste projeto, já foram estudados com este fim, como por exemplo, na dissertação de mestrado do autor desta tese (DIAZ-QUIJANO et al., 2010).

Em contraste, o presente estudo procurou estabelecer definições de casos para monitorar a atividade do vírus de uma área endêmica e, por outra parte, critérios para classificar a gravidade que permitam o acompanhamento e descrição da carga da doença, em termos dos eventos que geram mais demanda por serviços de atendimento.

3 HIPÓTESES DO ESTUDO

1) É possível estabelecer grupos de pacientes com dengue, segundo sua semelhança em características que mensuram as complicações e, desta forma, elaborar uma classificação da sua gravidade mais consistente com as necessidades de atendimento.

2) Algumas manifestações clínicas e do hemograma em indivíduos com infecção por vírus do dengue, apresentam caráter preditivo, permitindo a suspeita precoce da doença e uma melhor utilização dos recursos de vigilância epidemiológica.

4 OBJETIVOS

- Propor uma classificação de gravidade para casos do dengue consistente com a distribuição das complicações e a necessidade de hospitalização.
- Identificar um conjunto de manifestações preditoras da infecção pelo vírus do dengue, e com ele desenvolver uma definição de caso suspeito, com alta sensibilidade, e uma de caso provável, com uma alta especificidade.
- Avaliar os indicadores de validade das definições de caso suspeito e caso provável de dengue tomando como referência a confirmação laboratorial e sua sensibilidade para incluir casos graves e, assim, representar adequadamente a carga da doença em áreas endêmicas.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, analítico, com coleta prospectiva de dados.

5.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população do estudo incluiu pacientes maiores de dois anos, com síndrome febril aguda de origem desconhecida (SFA-OD), com menos de 96 horas de evolução, residentes na área metropolitana de Bucaramanga, Colômbia, selecionados no período de 2003 a 2008. Durante a última década, os coeficientes ("taxas") de incidência desta área se mantiveram acima de 100 casos por 100.000 habitantes-ano.

Só foram selecionados maiores de dois anos devido a que a avaliação clínica e coleta de sangue, precisavam muita cooperação do paciente. Além disso, o estudo da etiologia da SFA em crianças menores de dois anos exigiria algoritmo para diagnóstico diferente, para descartar um número maior de patologias, como infecções urinárias e otites, entre outras.

5.3 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

5.3.1 Síndrome Febril Aguda de Origem Desconhecida (SFA-OD).

Definiu-se como caso da SFA-OD a todo o indivíduo com febre, referida pelo mesmo paciente como "febre alta" o registrada por um profissional da saúde nos prontuários com temperatura maior a 38°C; sem evidência clínica de outra infecção que explicasse de forma parcial ou total a sintomatologia.

5.3.2 Caso Suspeito de Dengue

Segundo a definição da OMS, um caso suspeito de dengue é aquele com uma doença febril aguda, de dois a sete dias de duração, com duas ou mais das seguintes manifestações: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, dor nas articulações, exantema, manifestações hemorrágicas e leucopenia.

5.3.3 Caso Confirmado de Dengue

Definimos como caso confirmado de dengue todo aquele que evidenciou uma soroconversão (IgM aguda negativa e IgM convalescente positiva), um aumento dos títulos do anticorpo ou um isolamento do vírus. Quando a prova de IgM no soro da convalescença for negativa, o diagnóstico de dengue foi descartado (SFA não dengue).

5.3.4 Sangramento (Hemorragia) Maior

Foi definido como caso de sangramento maior a todo paciente que apresentasse algum dos seguintes sinais ou sintomas: hemorragia gastrointestinal (hematemesis, retorragia, melenas, etc), hematuria, sangramento genital anormal e púrpura (sangramento na pele em mais de 50% da superfície corporal acompanhado de hemorragia de mucosas). Também, foi considerado sangramento maior os pacientes com outra manifestação hemorrágica que estivesse associada a uma perda significativa de volume sanguíneo com alteração dos sinais vitais.

5.3.5 Extravasamento de Plasma

Definiu-se como caso com extravasamento de plasma àqueles com presença de efusão pleural, ascite, hipoalbuminemia ou um aumento do hematócrito. Para este último sinal a OMS recomenda o ponto de corte de $\geq 20\%$ para considerar uma mudança significativa do hematócrito (OMS,

2000). A efusão pleural e a ascite foram avaliadas clinicamente e quando houve sinais foram confirmadas por ecografia.

5.3.6 Trombocitopenia Profunda

Como critério de gravidade, a OMS considera como trombocitopenia uma contagem de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$. Porém, o conceito de trombocitopenia profunda mais comumente utilizado se refere a uma contagem de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$ (BALMASEDA et al., 2005).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com SFA, com as características de idade e tempo de evolução de sintomas mencionados na população de estudo, que se submeteram a consulta médica apresentando essa síndrome, em uma das duas instituições de saúde incluídas neste projeto e que aceitaram voluntariamente sua participação.

Foram excluídos pacientes com uma ou mais das seguintes características:

- Doenças crônicas como diabetes, câncer, AIDS, enfermidades do colágeno, insuficiência renal e insuficiência cardíaca;
- Indivíduos submetidos a tratamento crônico ou recente com corticoides.

5.5 DESCRIÇÃO DO PROJETO

Esta Tese foi desenvolvida como um sub-projeto da pesquisa *“Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización”*, coordenada pelo professor Dr. Luis Angel Villar Centeno,

da Facultad de Salud da Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga (Colômbia). Neste projeto o autor desta Tese, trabalhou como um dos pesquisadores principais. Este grupo de pesquisa tem desenvolvido estudos sobre o diagnóstico, tratamento e prognóstico do dengue (VILLAR-CENTENO et al, 2008; MARTÍNEZ et al, 2005; MARTÍNEZ-VEGA et al, 2006; DIAZ et al., 2005, 2006; DÍAZ-QUIJANO et al., 2006, 2009) sob a coordenação do Professor Dr. Villar Centeno, que manifestou por escrito seu apoio ao desenvolvimento desta Tese (Anexo 1).

Os pacientes foram incluídos desde o ano 2003 até 2008; durante 2009 se fizeram as últimas provas bioquímicas, sorológicas e virológicas. A inclusão teve lugar em duas instituições de saúde de nível terciário de atendimento: Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL) e a clínica Santa Teresa. Embora estas instituições sejam de nível terciário, os pacientes vistos nos serviços de urgências incluem todos os níveis de atendimento e os pacientes que lá chegam, o fazem para o primeiro atendimento. Por isso, a população estudada inclui um amplo espectro da doença, desde formas oligosintomáticas até casos graves, alguns deles hospitalizados.

Em cada instituição havia um médico do projeto encarregado de fazer a consulta inicial, convidar o paciente a participação no estudo e, quando houve a aceitação do paciente (e dos pais no caso das crianças e dos adolescentes) em participar do projeto, efetuou-se a avaliação da linha de base e iniciou-se o seguimento clínico.

Em cada avaliação, o médico registrava as manifestações clínicas e os sinais encontrados durante o exame físico, incluindo a prova do torniquete (do laço) realizada de acordo com as indicações da OMS (WHO, 1999). Esta informação foi coletada pelos médicos de forma sistemática e registrada num formulário padronizado. Além disso, entre as 48 e 96 primeiras horas da doença, tomou-se uma amostra de sangue aos pacientes para a realização de um hemograma, medição dos tempos de coagulação e para fazer a pesquisa etiológica (exames sorológicos e virológicos). A partir desta amostra de sangue, também foi extraído soro que foi congelado e

armazenado. Nos pacientes que foram confirmados como casos de dengue, o soro foi utilizado para medir os níveis de AST, ALT, CK e albúmina.

O seguimento clínico consistiu em avaliações diárias desde o ingresso até, pelo menos, o sexto dia da doença. O seguimento se estendia mais quando o paciente apresentava algum sinal de complicação como hipotensão (incluindo hipotensão ortostática), vômito persistente (três ou mais vezes ao dia), alterações da consciência ou sangramento espontâneo. No sexto dia também se tomou outro hemograma. O registro da informação do seguimento foi feito num formato independente.

Segundo uma análise preliminar, estimou-se que esta estratégia de seguimento tinha uma sensibilidade superior a 95% para detecção das complicações hemorrágicas do dengue e maior de 90% para complicações como hemoconcentração e trombocitopenia profunda (dados não publicados). Após sétimo dia da doença, obteve-se uma segunda amostra do soro para fazer uma nova medição de anticorpos.

Os médicos encarregados da coleta da informação foram treinados na medição e registro das manifestações clínicas, assim como para a obtenção e envio das mostras ao laboratório. Quando não foi possível avaliar o paciente na instituição, os médicos para garantir o acompanhamento diário efetuaram a avaliação clínica em visitas domiciliares.

5.5.1 Fontes de Dados

As informações utilizadas nesta pesquisa procedem da pesquisa *“Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización”*, já mencionada.

5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis de interesse foram as características demográficas (idade e sexo), aspectos observados no início e durante o seguimento incluído: manifestações clínicas (febre, cefaléia, dor retroocular, mialgias, astenia, artralgias, sintomas gastrointestinais, respiratórios), parâmetros hematológicos e hemodinâmicos (hematócrito, contagem de plaquetas e leucócitos, pressão arterial, frequência cardíaca) e complicações (hemorragia e sinais de extravasamento plasmático).

5.6.1 Técnicas Laboratoriais

A infecção por dengue foi avaliada mediante a medição dos níveis de anticorpos da classe IgM nas amostras pareadas do soro. Para este fim, usou-se um sistema de ensaio de captura (MAC-ELISA), adaptado no laboratório de virologia da Universidade del Valle na Colômbia. Além disso, tentou-se isolamento do vírus dengue em cultivo de células de mosquito *Aedes albopictus* (clon C6/36) nas amostras de fase aguda, as quais permaneceram na temperatura de -70°C até o momento da incubação.

5.6.2 Instrumentos de coleta das informações

Para a coleta de dados clínicos, empregaram-se questionários padronizados os quais foram preenchidos diretamente no momento da inclusão do paciente no estudo, e durante as avaliações de seguimento (Anexo 2).

5.6.3 Criação e Manejo do Banco de Dados

O banco de dados foi criado no programa Access 2003 mediante dupla digitação. A comparação dos bancos foi realizada usando a opção

“compare” do programa Epi-Info versão 3.4 (2000); e quando houve inconsistências entre as digitações foram consultados os questionários originais e feitas as correções. Os bancos auditados foram transferidos a arquivos compatíveis com o programa STATA, versão 9.0.

5.7 ANÁLISE

Inicialmente, foi realizada uma descrição geral dos processos de recrutamento e da população, considerando os resultados dos testes de diagnóstico. Em seguida, para alcançar os objetivos do estudo, foi feita uma análise em duas fases:

5.7.1 Classificação da Gravidade da Doença (Figura 7).

Inicialmente, foi realizada uma análise de agrupamento (ou cluster) incluindo só os pacientes com dengue confirmado por laboratório. Para esta análise foram escolhidas variáveis normalmente medidas na prática clínica e consideradas parâmetros de gravidade, incluindo a mudança do hematócrito, a menor contagem de plaquetas, a menor pressão de pulso mínimo e o sangramento. Para ter uma variável métrica da gravidade do sangramento, foi criada uma escala de 0 a 3 para localizar cada paciente em uma das seguintes opções: ausência de sangramento (0), apenas sangramento cutâneo (1), presença sangramento espontâneo em mucosas (2) e sangramento maior (3).

Todas as variáveis foram padronizadas (subtraindo a média e dividindo pelo desvio padrão) e a análise de agrupamento foi realizada utilizando um procedimento hierárquico de encadeamento médio (HAIR, 1999). Nesta análise, o critério de agrupamento é a distância média de todos os indivíduos em um cluster com outros indivíduos. A medida utilizada foi a distância euclidiana. Isto é a distância “ordinária” (que se mediria com uma

regua) entre dois pontos em um espaço cujas dimensões estão definidas pelas variáveis incluídas na análise.

Em uma primeira aproximação se identificaram os casos considerados atípicos, de acordo com o critério do investigador, mantendo o princípio de que, em conjunto, representassem menos de 5% da amostra, apresentassem um baixo grau de aglomeração e tivessem distâncias euclidianas grandes demais para chegar a os clusters principais.

Após exclusão dos atípicos, a análise cluster foi executada novamente para a eleição dos grupos, dos quais foi feita uma descrição com base nas características que os definiram. Estas variáveis foram expressas em forma categórica para facilitar a interpretação.

Posteriormente, foi feito um processo de validação para comparar os grupos segundo um conjunto de variáveis que não foram utilizadas na sua conformação, mas tem se estabelecido que elas variam segundo a gravidade da doença. Entre estas variáveis temos a hospitalização e o tempo de duração da doença (número de dias que persistiu pelo menos um sintoma).

Além disso, para a validação do cluster também se incluiu biomarcadores séricos de lesão hepática (AST e ALT) e muscular (CK) e de extravasamento de plasma (albumina). Estes marcadores não são utilizados rotineiramente para avaliar a gravidade do dengue, mas foi descrito que podem estar alterados nas formas mais graves, que cursam com elevação de AST, ALT, CK e diminuição da albumina (VILLAR-CENTENO et al., 2008).

Posteriormente, realizou-se uma adaptação dos clusters, a fim de criar grupos que possam orientar o tratamento médico e, assim, desenvolver critérios para classificar a gravidade do dengue. Com este fim, tomou-se o cluster com mais complicações, delimitou-se com base nas variáveis de gravidade e foram incluídas as complicações que normalmente exigem um tratamento especial (choque, trombocitopenia grave, etc.).

Os grupos assim formados também foram validados por comparação das variáveis de internação, duração da doença e biomarcadores. Além

disso, foi estabelecido quais doentes preenchiam a definição clássica de dengue hemorrágica da OMS (DH-OMS) e quais tinham serosite (derrame pleural ou ascite), estimando a sua frequência nos clusters e nos grupos de gravidade propostos.

5.7.2 Definição de Caso de Dengue (Figura 8).

Nesta parte da análise se fez uma descrição das manifestações do dengue e uma comparação com pacientes sem esta arboviroses. Para esse efeito, a análise incluiu todos os pacientes que tinham definido o estado de infecção por dengue, bem seja confirmada (sorológica ou virológicamente) ou rejeitada (com IgM negativo durante a convalescença). Consequentemente, esta foi a variável dependente (apresentar a doença confirmada). Por outra parte, as manifestações clínicas e os achados do hemograma (registrados até o sétimo dia da doença) foram as variáveis independentes.

Inicialmente, descreveu-se a frequência de cada um dos sinais e sintomas clínicos nos dois grupos de infecção, e usando medidas de tendência central, mostraram-se os parâmetros laboratoriais e outras variáveis contínuas. Na análise bivariada foi utilizado o teste χ^2 para comparação das variáveis categóricas e os testes t e Mann Whitney para variáveis contínuas.

Sendo que o objetivo principal era obter critérios práticos e bem definidos para a identificação clínica de dengue e para a tomada de decisões, todas as variáveis laboratoriais foram transformadas em categóricas. Para este fim, elas foram avaliadas na forma de decis para estabelecer a evolução da razão de chances (OR) de acordo com as variações quantílicas. Assim, foram estabelecidos o número e localização dos pontos de corte.

Posteriormente, foi feita uma análise multivariada empregando uma regressão logística e seguindo um método manual de seleção de variáveis para a frente (forward). Começou-se com a variável de maior significância

(menor valor de p) estatística e sequencialmente se avaliaram todas as variáveis com $p \leq 0,20$ na análise bivariada. Medimos também se as variáveis sexo, idade e tempo de doença, modificaram as associações ou geraram uma mudança importante na medida de associação ($\geq 10\%$), que foi o OR. Apenas as variáveis com $p < 0,05$ foram mantidas no modelo. A qualidade do ajuste foi avaliada por estatística de Pearson e se fez uma avaliação do efeito das observações mais influentes.

Posteriormente, utilizando a função logit se obteve os coeficientes do modelo escolhido e estes foram divididos pelo logaritmo natural de 2 (0,69), a fim de determinar quantas vezes a presença da característica duplicava a chance de infecção por dengue. Este valor foi arredondado para o número inteiro mais próximo, e assim foi atribuída uma pontuação para cada preditor de dengue e, estabeleceu-se assim, uma escala de diagnóstico clínico. Para cada um dos valores desta escala foi calculada a probabilidade de infecção por dengue e as características operacionais de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN, respectivamente), para o diagnóstico desta doença.

A área abaixo da curva ROC (ROC: *receiver operating characteristic*), como estimativa da utilidade da escala. Como referência utilizou-se uma escala feita com a soma das manifestações (um ponto por cada) de definição de caso suspeito da OMS (do ano 2000, ver antes). Então estas escalas foram comparadas utilizando a prova de igualdade de áreas ROC. Além disso, a área abaixo da curva ROC também foi empregada para fazer análise de subgrupos por faixas etárias (três categorias pré-definidas: <15 anos, 15 a 44 anos e ≥ 45 anos), por sexo e por tempo de doença no momento de admissão (antes ou após 72 horas desde o início da febre).

Como uma das preocupações é o diagnóstico precoce da doença, avaliaram-se indicadores de ajuste do modelo para os primeiros dias ou se havia uma justificativa para desenvolver um modelo alternativo e, portanto, outra escala para a identificação precoce do dengue. Assim, repetiram-se os procedimentos descritos acima, mas usando apenas as manifestações clínicas e de laboratório identificadas na primeira avaliação do paciente.

Desta forma, obteve-se um modelo e uma escala baseada nas manifestações iniciais, que foram comparados com o modelo principal (feito com informações até o sétimo dia de doença) e sua escala correspondente. Para este fim, nós comparamos as suas áreas sob a curva ROC.

Finalmente, formularam-se uma definição de caso suspeito e outra de caso provável de dengue, que incluíram dois componentes:

1. Características de alta frequência da doença, a fim de descrever a população alvo.

2. A pontuação mínima na escala diagnóstica escolhida, a qual variou de acordo com os objetivos da definição. Ou seja, para caso suspeito se escolheu uma pontuação com alta sensibilidade (especialmente para os casos graves) e, para um caso provável, a pontuação mínima com uma especificidade acima de 90%. Para cada uma destas definições foram estimadas as características operacionais para o diagnóstico do dengue e a sensibilidade para incluir casos de dengue com alguma complicação.

Finalmente, as definições de caso propostas neste estudo foram comparadas com aquelas da OMS, tanto a antiga quanto a nova (OMS, 2000 e 2009). Para estes fins, foram comparados os valores da acurácia, definida como a percentagem de casos corretamente classificados, utilizando a prova exacta de McNemar para proporções pareadas.

Figura 7 - Análise orientada à classificação da gravidade em dengue.

Figura 8. Análise para estabelecer definições de caso em dengue.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente estudo foi realizado segundo os princípios da Declaração de Helsinki, da legislação colombiana para o desenvolvimento de pesquisa em seres humanos, observando também as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil apresentadas na Resolução nº 196 de 10/10/96, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. De acordo com as normas e legislações citadas esta pesquisa pode ser classificada como de risco mínimo. O estudo foi realizado com fundamento

em análise de dados obtidos nos prontuários dos pacientes e na aplicação de questionários após assinatura de Termo de Consentimento (Anexo 3).

Nenhuma informação que permitisse identificar as pessoas incluídas no estudo foi divulgada. Desta forma foi garantida a privacidade e a confidencialidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa. O projeto de pesquisa do qual a presente é um subprojeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Universidad Industrial de Santander (Anexo 4).

6 RESULTADOS

No período do estudo, foram identificados 1.714 pacientes com SFA. Sete deles tinham mais de 96 horas da doença, pelo que 1.707 foram considerados elegíveis. No entanto, nove deles foram perdidos e não tiveram acompanhamento clínico. Então, foram seguidos 1.698 pacientes com SFA-OD com idades entre os 2 e 85 anos (Mediana: 23 anos; Intervalo Interquartil [IIQ]: 14 – 35 anos). Deles, foi investigada a infecção pelo vírus do dengue em 1458 (85,9%), sendo confirmada em 545 e descartada em 913 (Figura 9).

Figura 9 - Processo de recrutamento de pacientes, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008. .

Dos 545 doentes com dengue, 451 foram confirmados por testes sorológicos pareados. Destes, 53 também tiveram diagnóstico virológico. Além disso, mais 94 pacientes que não tinham soros pareados tiveram diagnóstico virológico. Assim, o isolamento do vírus foi realizado em 147 pacientes. No entanto, apenas em 113 foram realizadas técnicas de sorotipagem, encontrando o sorotipo dengue 1 em 26 pacientes (23%), dengue 2 em 19 (16,8%), dengue 3 em 59 (52,2%) e dengue 4 em 9 (8%) casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Descrição da coorte de pacientes com dengue (n=545), Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Medidas de Resumo
Sexo Masculino	301/545 (55,2%)
Idade – Média ± DP (Mediana; IIQ)	27 ± 16 (23; 15 – 36)
Duração da doença em dias – Média ± DP (Mediana; IIQ)	8,1 ± 1,2 (8; 8-9)
Sorotipos identificados	
Dengue 1	26/113 (23%)
Dengue 2	19/113 (16,8%)
Dengue 3	59/113 (52,2%)
Dengue 4	9/113 (8%)
Manifestações de interesse	
Pressão de Pulso Mínima (mm Hg) – Média ± DP (Mediana; IIQ)	34,6 ± 9 (34; 29 – 40)
Pulso ≤20 mmHg	32/545 (5,9%)
Choque	2/545 (0,4%)
Sangramento	
Nenhum	244/545 (44,8%)
Só cutâneo	142/545 (26,1%)
Espontâneo menor	64/545 (11,7%)
Espontâneo Maior	95/545 (17,4%)
Serosite	31/545 (5,7%)
Plaquetas (x10 ³ /μL) – Média ± DP (Mediana; IIQ)	127,5 ± 66,6 (116; 80 – 171)
Plaquetas <50 x10 ³ / μL	59/542 (10,9%)
Mudança de Hto (%) – Média ± DP (Mediana; IIQ)	9,7 ± 7,1 (8,5; 4,3 – 13,3)
Mudança de Hto ≥20%	51/542 (9,4%)
DH-OMS	53/543 (9,8%)
Hospitalização	78/545 (14,3%)

A idade dos pacientes com dengue variou entre os quatro e 85 anos (mediana: 23; IIQ: 15 - 36) e 55,2% deles foram de sexo masculino. Nestes pacientes, a duração dos sintomas teve uma mediana de oito dias (IIQ: 8-9 dias). Em relação às manifestações de gravidade, a incidência de pressão de pulso ≤ 20 mmHg foi de 5,9%, enquanto que apenas 0,4% dos pacientes com dengue apresentaram choque clinicamente evidente (Tabela 2).

Por outro lado, o 17,4% dos casos de dengue desenvolveram sangramento maior e 5,7% apresentaram sinais de serosite. Em relação às alterações do hemograma, a trombocitopenia profunda e a mudança do hematócrito $\geq 20\%$ tiveram uma frequência de 10,9% e 9,4%, respectivamente. Embora, houve 53 (9,8%) pacientes com dengue que preencheram os critérios de DH da OMS, o número de pacientes que precisaram hospitalização chegou até 78 (14,3%).

Em média, o número de avaliações clínicas, realizadas até o sexto dia de doença, foi de 2,4 e este valor foi semelhante tanto para os pacientes que necessitaram hospitalização quanto para aqueles que foram seguidos exclusivamente de forma ambulatorial ($p=0,77$).

6.1 ANÁLISE DE CLUSTER PARA DEFINIR GRUPOS DE GRAVIDADE DO DENGUE

Dos casos confirmados de dengue, contou-se com 542 pessoas (99,4%) com informações completas para a análise de cluster. A figura 10 mostra o dendrograma inicial, que representa os 20 grupos principais (eixo horizontal) e as distâncias euclidianas (na vertical). Esta figura mostra que

25 indivíduos são agrupados em 12 dos 20 grupos (G 9 – G 20). Esses indivíduos, que representaram menos de 5% da amostra foram considerados casos atípicos. Em seguida, excluindo-se essas observações, conseguiu-se agrupar os pacientes com dengue nos três *clusters* que tinham a menor variabilidade interna e a maior variabilidade entre eles (Figura 11). Assim, o primeiro ficou formado por 335 pacientes (composto pelos grupos 1 e 2), o segundo por 47 (grupos 3 e 4) e o terceiro cluster por 135 (grupos 5-8).

O cluster 3 incluiu todos os pacientes com sangramento maior e a maioria dos casos com sangramentos espontâneos (não cutâneo). Além disso, 79,3% deles tinham uma contagem de plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$ (Tabela 3). Por outra parte, o cluster 2 foi composto principalmente por pacientes com baixa contagem de plaquetas, sendo 97,9% com ≤ 150.000 plaquetas/ mm^3 e 76,6% com ≤ 100.000 plaquetas/ mm^3 . Além disso, 51% desses pacientes tiveram uma mudança do hematócrito $\geq 20\%$ e 38% preencheram todos os critérios de DH-OMS. No entanto, este grupo não apresentou casos de hemorragias graves e apenas um caso de sangramento de mucosas.

Finalmente, os pacientes do cluster 1 apresentaram contagens de plaquetas relativamente altas, poucos casos de sangramento de mucosas (sem complicações hemorrágicas maiores), no entanto, alguns casos de pressão de pulso $\leq 20\text{mmHg}$ e mudança hematócrito $\geq 20\%$ (Tabela 3). No processo de validação, observa-se que os pacientes do cluster 1 apresentaram uma menor duração da doença, menor frequência de internação e menos alterações nos biomarcadores (Tabela 4).

Figura 11. Dendrograma escolhido desconsiderando casos atípicos, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008

Tabela 3 - Caracterização dos *clusters* com base nas variáveis usadas para sua definição, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.*

Variável	Cluster 1 (n=335)	Cluster 2 (n=47)	Cluster 3 (n=135)	Valor p
Sangramento				
Nenhum	217 (64,8)	19 (40,4)	0	<0,001
Só cutâneo	110 (32,8)	27 (57,5)	0	
Espontâneo menor	8 (2,4)	1 (2,1)	51 (37,8)	
Espontâneo Maior	0	0	84 (62,2)	
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)				
>150	146 (43,6)	1 (2,1)	28 (20,7)	<0,001
>100 – 150	100 (29,9)	10 (21,3)	37 (27,4)	
>50 - 100	75 (22,4)	19 (40,4)	49 (36,3)	
≤ 50	14 (4,2)	17 (36,2)	21 (15,6)	
Pulso ≤ 20 mmHg	20 (6)	0	7 (5,2)	0,23
Choque	0	1 (2,1)	1 (0,74)	0,07
Mudança de Hto $\geq 20\%$	6 (1,8)	24 (51,1)	6 (4,4)	<0,001
DH-OMS	18 (5,4)	18 (38,3)	8 (5,9)	<0,001

* Na análise cluster se utilizaram as variáveis quantitativas: contagem de plaquetas, escala de sangramento, pressão de pulso e mudança do hematócrito. Porém, nesta tabela se expõem estas variáveis em forma categórica.

Pulso: Pressão de Pulso. Hto: Hematócrito.

Tabela 4 - Validação dos *clusters*: comparação com base em variáveis diferentes a aquelas que definiram os agrupamentos, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.*

Variável	Cluster 1 (n=335)	Cluster 2 (n=47)	Cluster 3 (n=135)	Valor p †
Serosite – No (%)	13 (3,9)	6 (12,8)	7 (5,2)	0,03
Tempo de doença >8 dias ‡	80 (23,9)	22 (46,8)	63 (46,7)	<0,001
Hospitalização	23 (6,9)	17 (36,2)	28 (20,7)	<0,001
Biomarcadores:				
AST (>70,65 UI/L)	105/236 (44,5)	23/30 (76,7)	52/95 (54,7)	0,0003
ALT (>40 UI/L)	107/236 (45,3)	22/30 (73,3)	52/95 (54,7)	0,0006
CPK (>87,7 UI/L)	63/138 (45,7)	11/12 (91,7)	26/50 (52)	0,04
Albumina ($\leq$ 4,1 gr/dL)	73/138 (52,9)	7/12 (58,3)	32/50 (64)	0,28

* Para a validação, os grupos são comparados com variáveis que não estão diretamente relacionadas com as que definiram os clusters, mas que são sabidamente relacionadas à gravidade da doença.

† As variáveis qualitativas foram testadas com o χ^2 , e para aquelas de natureza quantitativa foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

‡ Para as variáveis quantitativas se mostra o número de indivíduos com valores acima da mediana. No caso da albumina se mostra o número de indivíduos com valores iguais ou abaixo da mediana.

6.1.1 Proposta de Classificação da Gravidade

Os clusters 2 e 3, estão compostos por pacientes que têm explicitamente maior gravidade do que o cluster 1. No entanto, o grupo 3, com um maior número de indivíduos e ao estar composto, principalmente, de pacientes com hemorragias graves e sangramento da mucosa associada com trombocitopenia ($<150.000/\text{mm}^3$) foi tomado como base para a classificação do grupo com maior gravidade. Por isso, foi estabelecida como critério para este grupo, a presença de sangramento maior ou trombocitopenia acompanhada de sangramento espontâneo.

Com a intenção de que este grupo incluísse outros eventos que pudessem exigir tratamento especial e, eventualmente, de internação, foram adicionados os casos com sinais de choque, serosite e aqueles com plaquetopenia $\leq 50.000/\text{mm}^3$. Esse grupo será chamado de dengue grave (Quadro 4).

Numa situação intermediária, mantendo consonância com o cluster 2, foi proposto um grupo de pacientes sem as complicações mencionadas, mas

com alterações marcantes no hemograma que poderiam alertar o clínico assistente. Os critérios para este grupo (que chamamos de dengue moderado) foram: a presença de trombocitopenia com ≤ 100.000 plaquetas/ μL , ou, uma mudança no hematócrito $\geq 20\%$. Finalmente, os pacientes que não preencheram as definições anteriores seriam considerados casos de dengue leve (Quadro 3).

Quadro 4 - Proposta de classificação da gravidade do dengue.
<p>Dengue grave:</p> <p>Paciente com dengue confirmado e qualquer um dos seguintes critérios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sangramento espontâneo maior 2. Sangramento espontâneo menor (não cutâneo) com uma contagem de plaquetas $\leq 150.000/\text{mm}^3$ 3. Sinais de choque (Por exemplo, Pressão de pulso ≤ 20 mm Hg) 4. Sinais de serosite (ascite o efusão pleural) 5. Uma contagem de plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$
<p>Dengue moderado:</p> <p>Dengue confirmado não grave com qualquer dos seguintes achados:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uma contagem de plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$ 2. Uma mudança do hematócrito mayor ou igual a 20%
<p>Dengue leve:</p> <p>Caso de dengue confirmado sem apresentar nenhum dos critérios anteriores de gravidade.</p>

Ao comparar os clusters iniciais com a classificação proposta, parece que existem algumas diferenças na distribuição dos pacientes. No entanto, continua havendo um acordo aceitável (Kappa ponderado 60%) dos clusters 1, 2 e 3, com níveis de gravidade leve a moderada e grave (Tabela 5).

Isto sugere que esta classificação, além de estar orientada ao tratamento e seguimento clínico do dengue, também está relacionada com a distribuição e à aglomeração das pessoas com esta doença. Isto é validado pelos resultados apresentados na Tabela 6, onde se observam um gradiente

de gravidade entre os grupos para as variáveis de internação, duração da doença e as mudanças de biomarcadores.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes de acordo com os *clusters* e a classificação proposta de gravidade, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

	Cluster 1 (n=335)	Cluster 2 (n=47)	Cluster 3 (n=135)
Grupo de gravidade*			
Leve	224 (66,9%)	3 (6,4%)	8 (5,9%)
Moderado	66 (19,7%)	26 (55,3%)	1 (0,7%)
Grave	45 (13,4%)	18 (38,3%)	126 (93,3%)

* Porcentagem de concordância com os clusters: 72,7%; Kappa: 54,1%; Porcentagem ponderada de concordância: 81,2; Kappa ponderado: 60,4%.

Tabela 6 - Validação dos grupos de gravidade propostos: comparação baseada em variáveis diferentes a aquelas que definiram os *clusters*.*

	Leve (n=238)	Moderado (94)	Grave (n=210)	Valor p†
Hospitalização	2 (0,8)	11 (11,7)	64 (30,5)	<0,001
Doença >8 dias ‡	36 (15,1)	37 (39,4)	106 (50,5)	<0,001
DH-OMS	0	11 (11,7)	42 (20)	<0,001
Biomarcadores:				
AST (>70,65 UI/L)	57/164 (34,8)	40/61 (65,6)	90/149 (60,4)	<0,001
ALT (>40 UI/L)	67/164 (40,9)	32/61 (52,5)	87/150 (58)	0,001
CPK (>87,7 UI/L)	48/108 (44,4)	14/26 (53,9)	41/72 (56,9)	0,19
Albumina (≤4,1 gr/dL)	52/108 (48,1)	14/26 (53,8)	50/72 (69,4)	0,008

* Para a validação, os grupos são comparados com variáveis que não estão diretamente relacionadas com as que definiram os clusters, mas que são sabidamente relacionadas à gravidade da doença.

† As variáveis qualitativas foram testadas com o Chi2 e para aquelas de natureza quantitativa foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

‡ Para as variáveis quantitativas mostra o número de indivíduos com valores acima da mediana. No caso da albumina mostra o número de indivíduos com valores iguais ou abaixo da mediana.

Um dado interessante é que, embora a frequência de complicações (dengues graves) atingisse 38,5%, os casos com a definição clássica de DH-OMS atingiram apenas 9,7% (53/545). De fato, apenas 20% dos casos de dengue grave preencheram essa definição (Tabela 6). Isto confirma que a definição DH-OMS tem problemas de sensibilidade para identificar os casos que requerem tratamento especializado ou hospitalização.

6.2 DEFINIÇÕES DE CASO EM DENGUE

Inicialmente, esta seção apresenta os resultados da análise para identificar as características clínicas e laboratoriais associadas com infecção por dengue. Esta análise foi realizada utilizando os dados coletados até o sétimo dia da doença e, após obtenção de um modelo multivariado, foi construída uma escala diagnóstica. Posteriormente apresenta-se a validação desta ferramenta diagnóstica quando só se tem a informação da primeira avaliação. Neste ponto, também foi explorado se escalas alternativas poderiam melhorar o diagnóstico precoce do dengue.

Em seguida, com base nesta análise, propõe-se uma definição de caso suspeito, com alta sensibilidade, e uma de caso provável, com alta especificidade. Finalmente, estimou-se a validade dessas definições para o diagnóstico do dengue e sua sensibilidade para a identificação das formas graves.

6.2.1 Preditores de Infecção por Dengue.

No total, 545 pacientes com dengue foram comparados com 913 pacientes com SFA não dengue. A análise bivariada revelou que os seguintes sintomas foram significativamente mais frequentes em pacientes com dengue: artralgias, calafrios, hiperalgesia, exantema, prurido, vômitos, bem como alguns achados no exame físico como rubor facial, hiperemia conjuntival, hipotensão ortostática, edema de membros inferiores e no rosto, prova do laço positiva e sangramentos espontâneos (Tabelas 7 e 8).

Além disso, os pacientes de dengue tiveram uma menor frequência de sintomas respiratórios como a tosse, nariz escorrendo e dor de garganta. Nesse sentido, observou-se que a presença conjunta de tosse e corrimento nasal apresentou melhor associação com a ausência de dengue que o uso de ambos os sintomas separados (Tabela 7). Embora não tenham alcançado significância estatística, também foram consideradas para o modelo de diagnóstico as manifestações de diarreia, visão turva, eritema de orofaringe,

pele fria, hipotensão ortostática e dor à palpação abdominal (todas com p entre 0,05 e 0,2).

Tabela 7 - Sintomas coletados até o sétimo dia de doença, segundo estado de infecção, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Dengue	Outras	Valor p (Chi ²)
Sexo Masculino	301/545 (55,2)	470/913 (51,5)	0,17
Idade – Média ± DP	27 ± 16	25,9 ± 15,3	0,21
(Mediana; IIQ)	(23; 15 – 36)	(23; 13 – 36)	0,30*
Tempo de doença (em horas) †	73,2 ± 16,5 (74,5; 62 – 87,5)	70,8 ± 16,8 (71; 59,5 – 86)	0,007 0,005*
Dor de cabeça	519/545 (95,2)	875/913 (95,8)	0,58
Dor retroocular	423/545 (77,6)	651/910 (71,5)	0,01
Mialgias	502/545 (92,1)	826/913 (90,5)	0,29
Artralgias	438/545 (80,4)	693/913 (75,9)	0,05
Calafrio	520/545 (95,4)	848/913 (92,9)	0,05
Hiporexia	513/545 (94,1)	839/913 (91,9)	0,11
Dor de garganta	273/545 (50,1)	585/913 (64,1)	<0,001
Tosse	272/509 (53,4)	657/900 (73)	<0,001
Rinorréia	242/505 (47,9)	620/897 (69,1)	<0,001
Tosse e Rinorréia	173/503 (34,4)	546/897 (60,9)	<0,001
Hiperálgia cutânea	233/505 (46,1)	270/888 (30,4)	<0,001
Exantema	393/515 (76,3)	321/891 (36)	<0,001
Prurido	408/518 (78,8)	368/892 (41,3)	<0,001
Vômito	237/545 (43,5)	326/913 (35,7)	0,003
Diarréia	273/545 (50,1)	411/913 (45)	0,06
Dor abdominal	377/545 (69,2)	625/913 (68,5)	0,77
Visão turva	258/545 (47,3)	398/910 (43,7)	0,18
Enjôo	435/545 (79,8)	707/910 (77,7)	0,34

* Prova de Mann-Whitney

† Na primeira avaliação.

Tabela 8 - Sinais coletados até o sétimo dia de doença, segundo infecção, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Dengue	Outras	p (Chi ²)
Consciência alterada	5/545 (0,9)	4/913 (0,4)	0,26
Eritema Facial	380/545 (69,7)	400/913 (43,8)	<0,001
Hiperemia conjuntival	342/545 (62,8)	464/913 (50,8)	<0,001
Eritema orofaríngeo	146/340 (42,9)	321/656 (48,9)	0,07
Pele fria	13/545 (2,4)	10/913 (1,1)	0,06
Cianose periférica	2/545 (0,4)	0/913 (0)	0,07
PAM mínima – Média ± DP*	79,4 ± 9,1	78,7 ± 8,9	0,16
Pressão de Pulso – Média ± DP†	34,6 ± 9	34,5 ± 8,5	0,77
Hipotensão	5/545 (0,9)	1/913 (0,1)	0,02
Ortostatismo	126/537 (23,5)	178/905 (19,7)	0,09
Edema palpebral	129/545 (23,7)	130/913 (14,2)	<0,001
Edema em bochechas	28/545 (5,1)	15/913 (1,6)	<0,001
Edema em membros inferiores	18/545 (3,3)	13/913 (1,4)	0,02
Hepatomegalia	78/545 (14,3)	110/913 (12)	0,21
Dor à palpação abdominal	311/545 (57,1)	557/913 (61)	0,14
Exantema	447/526 (85)	573/896 (64)	<0,001
Torniquete positivo	421/544 (77,4)	541/913 (59,3)	<0,001
Sangramento Espontâneo	289/545 (53)	289/913 (31,7)	<0,001
De mucosas	62/545 (11,4)	86/913 (9,4)	0,23
Gastrointestinal	58/545 (10,6)	49/913 (5,4)	<0,001
Gênito-urinário	41/545 (7,5)	56/913 (6,1)	0,30
Cutâneo	201/545 (36,9)	132/912 (14,5)	<0,001
Púrpura	2/545 (0,4)	0/913 (0)	0,07
Outras hemorragias	30/545 (5,5)	42/913 (4,6)	0,44
Sangramento maior	90/545 (16,5)	98/913 (10,7)	0,001
Hospitalização	13/545 (2,4)	1/913 (0,1)	<0,001
Duração de sintomas	8,1 ± 1,2	7,6 ± 1,1	<0,001

* A mediana e IIQ de PAM paro dengue foi 78,7 (73,3 – 85) e para não dengue foi 78 (72,3 – 83,3) (p de Mann-Whitney foi de 0,16).

†A mediana e IIQ (Intervalo Interquartil) da Pressão de pulso foi 34 (29-40) em ambos grupos (p de Mann-Whitney foi de 0,96).

Para PAM (Pressão Arterial Média) e Pressão de pulso o número de casos de SFA não dengue foi 911. A infecção por dengue foi confirmada mediante a medição dos níveis de anticorpos da classe IgM nas amostras pareadas do soro ou mediante isolamento do vírus. Os pacientes com outras etiologias tiveram resultado negativo nas provas de IgM na convalescência.

Importantes diferenças foram observadas nas variáveis de contagem de leucócitos, plaquetas e mudança no hematócrito entre os pacientes com dengue e outras causas de SFA (Tabela 9). Ao levar estas variáveis a decisa, observou-se que a contagem mínima (durante todo o seguimento) de leucócitos foi inversamente relacionada com a *odds* de dengue (Figura 12) e foram escolhidos os pontos de corte 5000/mm³, 2000/mm³ e 3500/mm³ para definir quatro categorias de risco baseadas nesta variável (Tabela 10).

Por outro lado, o número mínimo de plaquetas também foi inversamente relacionado com o diagnóstico de dengue, no entanto, essa relação foi menos linear (Figura 13), razão pela qual foram escolhidos apenas dois pontos de corte (180.000 plaquetas/mm³ e 100.000/mm³) para definir três categorias de risco (Tabela 10). Finalmente, em pacientes com dengue foi mais comum encontrar maiores mudanças no hematócrito, mas não houve um gradiente biológico claro, de modo que definiu se o ponto de corte em $\geq 10\%$ (Figura 14 e Tabela 10).

Tabela 9 - Diferenças entre dengue e outras etiologias de síndrome febril aguda nas variáveis do hemograma, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Dengue†	Outras	Valor p
Plaquetas x 10 ³ /mm ³ (542 vs 901) *	127,5 ± 66,6 (116; 80 – 171)	204,6 ± 76,9 (203; 155 - 253)	<0,001
Leucócitos x 10 ³ /mm ³ (542 vs 900)	3,2 ± 1,6 (2,9; 2,3 – 3,8)	4,7 ± 1,8 (4,4; 3,4 – 5,8)	<0,001
Mudança de hematócrito (%) (542 vs 901)	9,7 ± 7,1 (8,5; 4,3 – 13,3)	8 ± 7,1 (6,6; 2,7 – 10,8)	<0,001

* Média ± DP (mediana; IIQ). Ttest e Mann-Whitney mostrou p<0,001 em todas as variáveis.

†A infecção por dengue foi confirmada mediante a medição dos níveis de anticorpos da classe IgM nas amostras pareadas do soro ou mediante isolamento do vírus. Os pacientes com outras etiologias tiveram resultado negativo nas provas de IgM na convalescência.

Figura 12 - Relação entre o decil de leucócitos e o OR de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Figura 13 - Relação entre o decil de plaquetas e o OR de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Figura 14 - Relação entre o decil de mudança de hematócrito e o OR de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Tabela 10 - Frequência de dengue segundo parâmetros do hemograma, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008

Variável	N	Casos com dengue (%)	Valor p (Chi ²)
Leucócitos*			
>5000 (/mm ³)	386	48 (12,4)	<0,001
3501 – 5000	429	113 (26,3)	
2001 – 3500	526	301 (57,2)	
≤2000	101	80 (79,2)	
Plaquetas*			
>180 (x10 ³ /mm ³)	680	114 (16,8)	<0,001
101 – 180	483	221 (45,8)	
≤100	280	207 (73,9)	
Mudança de hematócrito			
<10%	946	313 (33,1)	<0,001
≥10%	497	229 (46,1)	

* Refere-se à contagem mínima durante o seguimento.

A infecção por dengue foi confirmada mediante a medição dos níveis de anticorpos da classe IgM nas amostras pareadas do soro ou mediante isolamento do vírus.

Em seguida, na análise multivariada as contagens mínimas de plaquetas e leucócitos (com as categorias definidas) mantiveram uma associação independente com o diagnóstico de dengue, em quanto que a associação não foi mantida para a mudança de hematócrito. Além disso, no modelo também manteve sua associação estatística os sintomas de exantema, prurido, e o achado de hiperemia conjuntival (Tabela 11). Além disso, a presença simultânea de tosse e rinorréia e a dor à palpação abdominal foram associadas a uma menor chance de infecção por dengue.

Tabela 11 - Modelo diagnóstico (principal) para diagnosticar dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	OR ajustado	(IC95%)	Valor p
Leucócitos (/mm ³)			
>5000	1		
3501 – 5000	1,81	(1,19 - 2,75)	0,005
2001 – 3500	3,95	(2,6 - 5,99)	<0,001
≤2000	5,99	(3,07 - 11,7)	<0,001
Plaquetas (X10 ³ /mm ³)			
>180	1		
101– 180	2,04	(1,48 - 2,82)	<0,001
≤100	3,34	(2,18 - 5,11)	<0,001
Sintomas			
Exantema	1,73	(1,24 - 2,43)	0,001
Prurido	2,28	(1,63 - 3,19)	<0,001
Tosse e Rinorréia	0,56	(0,43 - 0,74)	<0,001
Sinais			
Hiperemia conjuntival	1,59	(1,21 - 2,09)	0,001
Dor ao palpar o abdomen	0,69	(0,52 - 0,91)	0,009

Este modelo (que chamaremos “modelo principal”) não se alterou com a adição de variáveis como sexo, idade ou tempo de doença (ver Anexo 5). Por outro lado, ao avaliar a qualidade do ajuste (goodness of fit) do modelo com o estatístico de Pearson, mostrou-se que não houve diferença significativa entre os valores observados e aqueles preditos pelo modelo ($p = 0,32$). Além disso, a exclusão dos casos mais influentes, segundo as estatísticas delta de chi quadrado (dX^2) e delta deviance (dD), não levou a

uma mudança significativa nas estimativas (ver Anexo 6, diagnóstico do modelo).

O valor predito por este modelo para cada indivíduo mostrou uma área abaixo da curva ROC de 83,6% (IC 95%: 81,3% - 85,8%). Depois, ao transformar os coeficientes a uma escala diagnóstica (Tabela 12), obteve-se uma área abaixo da curva ROC de 83,3% (IC95%: 81 % - 85,5%). Conforme mostrado na Figura 15, a área desta escala foi significativamente superior a aquela baseada na soma dos sintomas da definição de caso suspeito da OMS, cuja área foi de 68,6% (65,8% - 71,4 %, $p < 0,0001$).

Tabela 12 – Atribuição de pontuação às manifestações associadas ao dengue, segundo os coeficientes da regressão logit, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Coeficiente	Coeficiente/ 0,69	Pontuação
Leucócitos (/μL)			
3501 – 5000	0,59	0,86	1
2001 – 3500	1,37	1,98	2
≤2000	1,79	2,58	3
Plaquetas (X10 ³ /μL)			
101– 180	0,71	1,03	1
≤100	1,21	1,74	2
Sintomas			
Exantema	0,55	0,79	1
Prurido	0,83	1,19	1
Tosse e Rinorréia	-0,57	-0,83	-1
Sinais			
Hiperemia conjuntival	0,46	0,67	1
Dor ao palpar o abdomen	-0,37	-0,54	-1
Constante	-2,55		

A infecção por dengue foi confirmada mediante a medição dos níveis de anticorpos da classe IgM nas amostras pareadas do soro ou mediante isolamento do vírus.

Então, a escala diagnóstica obtida (que daqui em diante se chamará “escala principal”) varia de -2 a 8 e pode ser visto que os valores mais frequentes em pacientes sem dengue são zero e um (0 e 1), no entanto, em pacientes com dengue a moda esteve entre 5 e 6 (Figura 16). A Figura 17 mostra como aumenta a proporção de SFA devida ao dengue com o aumento da pontuação na escala. Assim, pacientes com escores abaixo de

1 mostram uma frequência de dengue menor do que 10%, proporção que sobe para mais de 80% com valores de 7 e 8 pontos (Figura 17).

Figura 15 – Comparação da escala desenvolvida para o diagnóstico de dengue contra a definição de caso suspeito de dengue da OMS, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Figura 16 - Distribuição da população com síndrome febril aguda segundo pontuação e diagnóstico de dengue, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Figura 17 - Proporção de casos de dengue segundo pontuação diagnóstica em doentes com síndrome febril aguda, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

A Tabela 13 mostra as características operacionais de cada um dos pontos de corte dessa escala. Com base nesta ferramenta de diagnóstico,

foi possível estabelecer grupos de risco, escolhendo três categorias com probabilidades baixa, média e alta de infecção pelo vírus do dengue (Tabela 14).

Tabela 13. Características operativas dos pontos de corte da escala para o diagnóstico de dengue, Bucamanga, Colômbia, 2003-2008.

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Corretamente Classificados
(≥ -1)	100%	2,1%	36,7%	100,0%	37,5%
(≥ 0)	98,4%	12,9%	39,1%	93,4%	43,9%
(≥ 1)	94,8%	37,4%	46,2%	92,7%	58,2%
(≥ 2)	88,6%	57,8%	54,4%	89,9%	69,0%
(≥ 3)	80,1%	74,8%	64,4%	86,9%	76,7%
(≥ 4)	67,3%	85,5%	72,5%	82,1%	78,9%
(≥ 5)	51,0%	91,1%	76,5%	76,6%	76,6%
(≥ 6)	31,3%	95,4%	79,6%	71,0%	72,2%
(≥ 7)	12,1%	98,6%	83,3%	66,4%	67,3%
8	1,2%	99,9%	85,7%	64,0%	64,2%

* VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

Tabela 14 - Probabilidade estimada de infecção pelo vírus do dengue segundo o grupo de risco definido pela pontuação na escala diagnóstica, Bucaramanga, 2003-2008.

Grupo de risco	Pontuação	Probabilidade de dengue
Baixo	≤ 1	(58/566) 10,3%
Intermédio	2 a 4	(186/477) 39%
Alto	5 a 8	(254/332) 76,5%

Ao comparar o desempenho dessa escala em subgrupos (Figura 18), não foram observadas diferenças significativas entre os sexos ($p = 0,79$). No entanto, a área abaixo da curva ROC variou significativamente nos três grupos etários considerados ($p = 0,007$), sendo maior no grupo de 15 a 44 anos (86,2%, IC 95% 83,5-88,9) e menor em menores de 15 anos (77,7%, IC 95% 72,9% - 82,5%). Pacientes com 45 ou mais anos tinham um valor intermediário (80,9%, IC 95% 74,4% - 87,4%).

Além disso, quando os pacientes foram selecionados precocemente, antes das primeiras 72 horas da doença, a escala fornece um melhor desempenho, com uma área abaixo da curva ROC de 86,4% (IC 95%: 83,4% - 89,3%) em comparação com pacientes recrutados no quarto dia da doença (área = 79,7%, IC 95% 76,3% - 83,1%, $p = 0,004$). No entanto, em todos os subgrupos analisados, a área abaixo da curva foi superior a 75% (Figura 18).

6.2.2 Diagnóstico Precoce do Dengue

Ao aplicar as mesmas variáveis do modelo principal nos primeiros dias foram obtidos resultados semelhantes, já que não houve mudança qualitativa nas medidas de associação e a maioria delas não perdeu a significância estatística (Tabela 15). No entanto, neste modelo (*modelo basal principal*) o prurido perde sua significância estatística. Além disso, a contagem de plaquetas $\leq 100.000/\mu\text{L}$, embora estivesse significativamente associada com o dengue, o OR ajustado foi idêntico à categoria de 100.000-

180.000/ μ L, então não havia razão para ter mais de duas categorias para esta variável.

Consequentemente justifica-se explorar a possibilidade de um modelo alternativo com base nas manifestações da primeira avaliação. Por conseguinte, explorando as manifestações iniciais se observa uma alta frequência de sintomas como dor de cabeça, dores musculares, calafrios e hiporexia em pacientes com dengue, sendo os dois últimos sintomas significativamente mais frequentes nesta do arbovíruses (Tabela 16).

Tabela 15 - Aplicação do modelo principal à informação da primeira avaliação*, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	OR ajustado (IC95%)	Valor p
Leucócitos (/ μ L)		
>5000	1	
3501 – 5000	2,11 (1,46 - 3,06)	<0,001
2001 – 3500	5,18 (3,56 - 7,54)	<0,001
$\leq$ 2000	6,74 (3,39 - 13,4)	<0,001
Plaquetas ($\times 10^3$ / μ L)		
>180	1	
101– 180	2 (1,48 - 2,69)	<0,001
$\leq$ 100	2,02 (1,25 - 3,26)	0,004
Sintomas		
Exantema	1,88 (1,39 - 2,53)	<0,001
Prurido	1,18 (0,86 - 1,62)	0,31
Tosse e Rinorréia	0,4 (0,3 - 0,54)	<0,001
Sinais		
Hiperemia conjuntival	1,65 (1,26 - 2,17)	<0,001
Dor ao palpar o abdomen	0,74 (0,56 - 0,97)	0,03

* Esta avaliação aconteceu em média às 73,2 $\pm$ desvio padrão de 16 horas nos pacientes com dengue; e, às 70,8 horas $\pm$ 16,8 em outras causas de síndrome febril aguda.

Tabela 16. Sintomas e sinais iniciais* em pacientes com dengue e outras causas de síndrome febril agudo, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Dengue	Outras	p Chi2
Sintomas:			
Dor de cabeça	509/545 (93,4)	849/913 (93)	0,77
Dor retroocular	368/545 (67,5)	565/909 (62,2)	0,04
Dor muscular	485/544 (89,2)	795/912 (87,2)	0,26
Dor articular	387/544 (71,1)	627/911 (68,8)	0,35
Calafrio	514/545 (94,3)	830/913 (90,9)	0,02
Hiporexia	487/545 (89,4)	781/912 (85,6)	0,04
Odinofagia	200/545 (36,7)	507/912 (55,6)	<0,001
Tosse	196/504 (38,9)	554/895 (61,9)	<0,001
Rinorréia	173/503 (34,4)	517/895 (57,8)	<0,001
Tosse e rinorréia	108/502 (21,5)	429/894 (48)	<0,001
Hiperalgisia cutânea	141/500 (28,2)	198/888 (22,3)	0,01
Exantema	258/509 (50,7)	204/890 (22,9)	<0,001
Prurido	180/505 (35,6)	183/890 (20,6)	<0,001
Vômito	180/543 (33,1)	262/910 (28,8)	0,08
Diarréia	187/542 (34,5)	288/910 (31,6)	0,26
Dor abdominal	287/542 (53)	488/909 (53,7)	0,79
Visão turva	208/542 (38,4)	285/904 (31,5)	0,008
Mareo	386/542 (71,2)	615/906 (67,9)	0,18
Sinais (ao ingresso):			
Febre	71/545 (13)	72/913 (7,9)	0,001
Consciência alterada	3/545 (0,6)	3/913 (0,3)	0,52
Eritema Facial	308/545 (56,5)	301/913 (33)	<0,001
Hiperemia conjuntival	270/545 (49,5)	359/913 (39,3)	<0,001
Eritema orofaríngeo	111/340 (32,6)	268/656 (40,9)	0,01
Pele fria	4/545 (0,7)	4/913 (0,4)	0,46
Cianosis periférica	1/545 (0,2)	0/913 (0)	0,20
Hipotensão	3/545 (0,6)	1/913 (0,1)	0,12
Ortostatismo	92/545 (16,9)	90/913 (9,9)	<0,001
Edema palpebral	57/545 (10,5)	61/913 (6,7)	0,01
Edema em bochechas	8/545 (1,5)	6/913 (0,7)	0,12
Edema em MI	4/545 (0,7)	7/912 (0,8)	0,94
Hepatomegalia	25/545 (4,6)	44/912 (4,8)	0,84
Dor a palpar o abdome	197/545 (36,1)	379/911 (41,6)	0,04
Exantema	344/517 (66,5)	423/892 (47,4)	<0,001
Torniquete positivo	262/544 (48,2)	368/913 (40,3)	0,003
Sangramento espontâneo	115/545 (21,1)	164/913 (18)	0,14
Sangramento maior	46/545 (8,4)	51/913 (5,6)	0,03
Hemograma:			
Leucocitos† (511 vs 835)	3,5 ± 1,7	5,2 ± 2,2	<0,001
Plaquetas† (512 vs 836)	155,4 ± 59,4	213,8 ± 74,2	<0,001
Mudança do hematócrito - (511 vs 835)	4,2% ± 5,4%	4,1% ± 5,6%	0,85

* Identificados no dia da primeira avaliação. Esta avaliação aconteceu em média às 73,2 ± desvio padrão de 16 horas nos pacientes com dengue; e, às 70,8 horas ± 16,8 em outras causas de síndrome febril aguda. † X 10³/μL.

Observamos também uma associação negativa com sintomas respiratórios, como dor de garganta, tosse e rinorréia, e uma frequência significativamente maior de sintomas de pele (exantema, prurido e hiperalgesia cutânea), dor retroocular e visão turva em doentes com dengue. Em relação aos sinais da primeira avaliação, os seguintes foram mais comuns em pacientes com dengue: febre ($T \geq 38^{\circ}\text{C}$), rubor facial, hiperemia conjuntival, edema palpebral, erupção cutânea, prova do laço positiva, hemorragias graves e hipotensão ortostática. Eritema orofaríngeo e dor à palpação abdominal foram significativamente menos frequentes no grupo com dengue.

Por outro lado, as contagens de leucócitos e plaquetas, registradas até o momento da entrada no estudo foram significativamente menores nos pacientes com dengue. Categorias semelhantes foram definidas para o leucograma e para as plaquetas só foi definido um ponto de corte $\leq 180.000/\mu\text{L}$, pois na modelagem a categoria de ≤ 100.000 teve um OR similar ao de 100.000 a 180.000/ μL . A mudança do hematócrito, até o momento da admissão, não foi relacionada com o dengue e não identificou se um ponto de corte que discriminasse os grupos de acordo com a sua etiologia.

Na análise multivariada, foi obtido um modelo composto pelas categorias de leucócitos, plaquetas $\leq 180.000/\mu\text{L}$, os sintomas de exantema e a presença simultânea de tosse e coriza, bem como sinais de hiperemia conjuntival, dor a palpação do abdômen, rubor facial e hipotensão ortostática (Tabela 17). Os valores previstos por este modelo (modelo basal alternativo) apresentaram uma área abaixo da curva ROC de 81% (IC 95%: 78,5% - 83,4%) para o diagnóstico de dengue nos primeiros dias da doença. No entanto, esta área não difere significativamente da área do modelo basal principal (Figura 19), o qual mostra uma área de 80,6% (IC95%: 78,1% - 83%, $p = 0,19$).

Houve, também, uma tradução do modelo basal alternativo, atribuindo pontos proporcionais aos coeficientes de função logit (Tabela 18). Como a dor abdominal alcançou significância estatística, mas na conversão não

chegou a um valor inteiro na escala, avaliaram-se as alternativas de 0 e -1, obtendo-se assim duas escalas (escalas alternativas 1 e 2, respectivamente). No entanto, as duas escalas não foram significativamente maiores do que a implementação da escala principal (Figura 20, $p > 0,4$ para ambas as escalas). Consequentemente, o modelo baseado nas manifestações iniciais, bem como as escalas derivadas deste, não diferem significativamente dos obtidos com as variáveis do modelo principal.

Tabela 17 - Modelo desenvolvido a partir das manifestações iniciais, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	OR ajustado (IC95%)	Valor p
Leucócitos >5000/ μ L	1	
3501 – 5000	2,1 (1,4 - 3)	<0,001
2001 – 3500	5,3 (3,6 - 7,7)	<0,001
≤ 2000	6,7 (3,4 - 13,4)	<0,001
Plaquetas $\leq 180.000/\mu$ L	1,9 (1,4 - 2,5)	<0,001
Sintomas		
Exantema	1,8 (1,3 - 2,4)	<0,001
Tosse e Rinorréia	0,4 (0,3 - 0,5)	<0,001
Sinais		
Hiperemia conjuntival	1,4 (1,1 - 1,9)	0,01
Dor ao palpar o abdômen	0,7 (0,6 - 1)	0,03
Eritema Facial	1,6 (1,2 - 2,1)	0,003
Ortostatismo	1,7 (1,2 - 2,6)	0,008

Figura 19 – Comparação das curvas ROC dos modelos preditivos de dengue, aplicados na primeira avaliação, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Tabela 18 - Atribuição de pontuação às manifestações precoces associadas ao dengue, segundo os coeficientes da regressão logit, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Variável	Coeficiente	Coeficiente/ 0,69	Pontuação	Pontuação alternativa
Leucócitos (μL)				
3501 – 5000	0,74	1,06	1	1
2001 – 3500	1,66	2,39	2	2
≤ 2000	1,91	2,75	3	3
Plaquetas $\leq 180.000/\mu\text{L}$	0,63	0,91	1	1
Sintomas				
Exantema	0,59	0,85	1	1
Tosse e Rinorréia	-0,89	-1,28	-1	-1
Sinais				
Hiperemia conjuntival	0,37	0,53	1	1
Dor ao palpar o abdômen	-0,31	-0,44	0	-1
Eritema facial	0,45	0,66	1	1
Ortostatismo	0,55	0,79	1	1
Constante	-2,02

Figura 20 – Comparação entre as áreas abaixo da curva ROC de diferentes escalas aplicadas à primeira consulta, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Portanto, deste ponto em diante vamos nos referir apenas à escala derivada do modelo principal (escala principal). A Figura 21 mostra a distribuição dos pacientes com síndrome febril aguda, de acordo com a pontuação desta escala, quando baseada apenas nas manifestações iniciais. Além disso, na Tabela 19 mostra as características operacionais de cada ponto de corte. Em geral, na avaliação inicial, esta escala é mais específica e menos sensível do que quando aplicado a dados obtidos até sete dias (compare a Tabela 19 com a Tabela 13).

Figura 21 - Distribuição de doentes com síndrome febril aguda segundo pontuação na primeira avaliação e segundo o diagnóstico, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Tabela 19. Características operativas da escala principal, aplicada no ingresso, Bucaramanga, Colômbia, 2003-2008.

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Corretamente Classificados
(≥ -1)	99,8%	1,4%	36,9%	91,7%	37,4%
(≥ 0)	97,9%	15,0%	40,0%	92,4%	45,4%
(≥ 1)	92,1%	43,7%	48,6%	90,5%	61,4%
(≥ 2)	81,2%	65,7%	57,8%	85,8%	71,4%
(≥ 3)	64,8%	80,9%	66,2%	79,9%	75,0%
(≥ 4)	47,1%	89,0%	71,3%	74,4%	73,7%
(≥ 5)	26,9%	94,0%	72,0%	69,0%	69,4%
(≥ 6)	13,0%	98,2%	80,3%	66,1%	67,0%
(≥ 7)	3,0%	99,8%	87,5%	64,0%	64,3%
8	0,2%	100%	100,0%	63,4%	63,4%

6.2.3 Definições Propostas de Caso Suspeito e Provável

Com base na descrição da doença de dengue (Tabela 7) verificou-se que 541 dos 545 casos desta doença (99,3%) tiveram pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, mialgia, calafrios e hiporexia. Nenhum dos quatro pacientes que deixaram de apresentar esses sintomas evoluíram com

manifestações de choque, trombocitopenia profunda ou hemorragia espontânea. Apenas um deles tinha uma pressão de pulso mínima de 14 mm Hg, mas sem outros sinais de instabilidade hemodinâmica.

Por isso, foi proposto como um caso suspeito de dengue, aquele com estas características, ou seja, com manifestações de cefaléia, mialgia, calafrios e hiporexia e um perfil de risco intermediário ou alto, ou seja, pelo menos 2 pontos na escala diagnóstica que varia de -2 a 8. Por outro lado, consideramos como caso provável um caso suspeito com pelo menos 5 pontos nesta mesma escala (Quadro 5).

Quadro 5 - Proposta de definições de caso suspeito e provável de dengue, baseadas nas manifestações clínicas e do hemograma.	
Caso suspeito de dengue: Paciente residente ou proveniente de uma área endêmica de dengue com as seguintes características:	
1. Doença febril de até uma semana de duração, com pelo menos dois dos seguintes sintomas: <ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça • Mialgia • Calafrios • Hiporexia 	
2. Pelo menos 2 pontos no seguinte escore diagnóstico baseado nas manifestações avaliadas durante o tempo de doença:	
Manifestações	Pontos
Contagem mínima de leucócitos (/ μ L)	
3501 – 5000	1
2001 – 3500	2
≤ 2000	3
Contagem mínima de plaquetas ($X10^3/\mu$ L)	
101 – 180	1
≤ 100	2
Síntomas (referidos pelo paciente)	
Exantema	1
Prurido	1
Tosse e Rinorrea	-1
Sinais (identificados durante os exames físicos)	
Hiperemia conjuntival	1
Dor à palpação do abdômen	-1
Caso provável de dengue: Caso suspeito com pelo menos 5 pontos no escore indicado.	

Assim, a definição de caso suspeito teria uma sensibilidade de 88,4% para a identificação de casos de dengue e um valor preditivo negativo de 89,8%. De outro lado, a especificidade e VPP seriam de 57,9% e 54,4%, respectivamente (Tabela 20). Entretanto, a sensibilidade desta definição para identificar casos de dengue grave foi de 94,7%, e para o conjunto de dengue moderada e grave uma sensibilidade de 96,1%. Quando aplicado na primeira avaliação, há uma redução da sensibilidade e VPN da definição de caso suspeito, mas um aumento da especificidade, sem uma mudança importante no VPP (Tabela 20).

Por outro lado, a definição de caso provável, embora tenha uma baixa sensibilidade (26,5%), apresenta valores de especificidade acima de 90% e um VPP superior a 70%, tanto aplicado na primeira avaliação quanto com a informação coletada até o sétimo dia. Porém, sua sensibilidade para a identificação de casos complicados, não chega a 70% e quando aplicada nos primeiros dias da doença é inferior a 40% (Tabela 20).

Ao comparar a acurácia das definições de caso, observamos que a definição de caso suspeito, recentemente proposta pela OMS, não oferece uma melhora significativa para o diagnóstico do dengue, com respeito à definição antiga. Por outro lado, as definições propostas neste estudo, tanto de caso suspeito quanto de caso provável, têm acurácia significativamente maior do que aquela de OMS (Tabela 21). Usando o teorema de Bayes, estimamos como aumentaria o VPP das definições propostas se houver um aumento da prevalência da doença. Caso contrário, com baixa prevalência, o VPP de cada definição seria pequeno, mas os VPN seriam altos (Figura 22).

Com estes resultados e integrando a classificação da gravidade do dengue, podemos desenvolver uma árvore de decisões para o diagnóstico e classificação da doença (Figura 23). Assim, nos primeiros dias da doença poderiam ser excluídos os casos que não atinjam uma pontuação mínima para o dengue. Desta forma só continuariam os suspeitos de dengue. Eles deveriam ficar sob monitoramento clínico para identificar as potenciais

complicações, classificar os casos como leve, moderada ou grave, e dirigir o atendimento conforme esta classificação.

Posteriormente, no final da doença, podemos ter uma maior quantidade de informações e atualizar o diagnóstico do dengue como casos suspeitos ou prováveis de dengue. Neste último grupo, a alta probabilidade de ser dengue poderia dispensar ao sistema de vigilância de fazer estudos laboratoriais adicionais à confirmação da infecção (Figura 23). Favorecendo assim a otimização dos recursos destinados ao diagnóstico do dengue.

Tabela 20 - Utilidade das definições de caso para identificar casos de dengue e sensibilidade para casos de dengue complicado.

Definição	Caraterísticas operativas para o diagnóstico de dengue*				Sensibilidade para complicações	
	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Casos graves	Moderados ou Graves
Definição da OMS antiga (2000)	100% (498/498)	0,6% (5/875)	36,4% (498/1368)	100% (5/5)	100% (190/190)	100% (280/280)
Definição da OMS nova (2009)	100% (498/498)	0,5% (4/877)	36,3% (498/1371)	100% (4/4)	100% (190/190)	100% (280/280)
Caso suspeito (proposta)	88,4% (440/498)	57,9% (508/877)	54,4% (440/809)	89,8% (508/566)	94,7% (180/190)	96,1% (269/280)
Caso provável (proposta)	51% (254/498)	91,1% (799/877)	76,5% (254/332)	76,6% (799/1043)	61,6% (117/190)	68,2% (191/280)
Aplicada na avaliação inicial: †						
Definição da OMS antiga (2000)	99,8% (467/468)	1,9% (15/804)	37,2% (467/789)	93,8% (15/16)	100% (176/176)	100% (263/263)
Definição da OMS nova (2009)	100% (466/466)	1,4% (11/808)	36,9% (466/1263)	100% (11/11)	100% (176/176)	100% (263/263)
Caso suspeito (proposta)	80,8% (378/468)	66% (534/809)	57,9% (378/653)	85,6% (534/624)	89,8% (158/176)	91,6% (241/263)
Caso provável (proposta)	26,5% (124/468)	94,1% (761/809)	72,1% (124/172)	68,9% (761/1105)	36,4% (64/176)	37,3% (98/263)

* n=1375, incluindo 498 doentes com dengue (190 graves e 90 moderados). † n=1277, incluindo 468 doentes com dengue (176 graves e 87 moderados).

Tabela 21. Comparação da acurácia (proporção de pacientes corretamente classificados) segundo a definição de caso utilizada.

Definição	Acurácia	Diferença (IC95%)	Valor p*
Definição da OMS antiga (2000)	36,6% (503/1373)	Referência	
Definição da OMS nova (2009)	36,5% (502/1375)	-0,1% (-0,4% a 0,3%)	1,00
Caso suspeito (proposta)	68,9% (948/1375)	32,3% (29,3% a 35,2%)	<0,0001
Caso provável (proposta)	76,6% (1053/1375)	39,9% (35,8% a 44,1%)	<0,0001
Aplicada na avaliação inicial			
Definição da OMS antiga (2000)	37,9% (482/1272)	Referência	
Definição da OMS nova (2009)	37,4% (477/1274)	-0,2% (-0,9% a 0,6%)	0,82
Caso suspeito (proposta)	71,4% (912/1277)	33,5% (30,1% a 36,9%)	<0,0001
Caso provável (proposta)	69,3% (885/1277)	31,3% (26,4% a 36,1%)	<0,0001

* Prova de significância de McNemar exacta.

Figura 22 - Estimações dos valores preditivos (positivo [VPP] e negativo [VPN]) das definições de caso suspeito e provável segundo a prevalência de dengue. O ponto indica os valores observados neste estudo.

Figura 23 - Árvore de decisões.

7 DISCUSSÃO

Este trabalho foi desenvolvido em uma área endêmica de dengue, durante um período não-epidêmico, onde houve a circulação dos quatro sorotipos do vírus. Através da análise de cluster, conseguiram-se uma representação da distribuição e agrupamento dos casos de dengue, segundo variáveis consideradas indicadores de gravidade nesta doença. Então, cada um dos grupos formados pôde ser caracterizado e, assim, estabeleceram-se critérios para a classificação da gravidade.

Curiosamente, os grupos formados apresentaram diferenças significativas em outros parâmetros de gravidade não utilizados na análise de cluster (incidência de hospitalização, duração da doença e alterações nos biomarcadores). Isso valida a utilização das variáveis que definiram os clusters como indicadores de gravidade.

No entanto, a utilização destes resultados requer uma adaptação dos clusters levando em conta o critério clínico. Por exemplo, observou-se que um dos clusters identificou uma subpopulação de pacientes com sangramento espontâneo com uma alta frequência de trombocitopenia (cluster 3). Este achado suporta o uso de uma conjunção na definição: "sangramento e trombocitopenia". O sangramento maior, *per se*, deve ser visto como um sinal de gravidade, independentemente do nível de plaquetas, pois é associado com aumento da letalidade do dengue (NAVARRETE-ESPINOSA et al., 2005).

Além disso, existe um número importante de pacientes com transtornos como a trombocitopenia grave e pressão de pulso menor que 20mmHg. Essas mudanças exigem um atendimento hospitalar devido a sua relação com complicações potencialmente fatais, tais como hemorragia grave e choque (BALMASEDA et al., 2005, WILLS et al., 2005). Portanto, é justificada sua inclusão na definição de gravidade.

No entanto, a análise mostra que a maioria destas complicações ocorre fora do cluster 3 (formado por pacientes com hemorragia

espontânea). Isto pode refletir as diferenças nos mecanismos fisiopatológicos que levam às complicações de trombocitopenia, extravasamento de plasma e sangramento (BALMASEDA et al., 2005). Portanto, a presença de uma destas complicações não deve depender de outros parâmetros de gravidade para a tomada de decisões.

Este achado é consistente com estudos que indicam que, frequentemente, os pacientes com qualquer tipo de complicação não se enquadram nas definições de caso grave (BALMASEDA et al., 2005; SRIKIATKHACHORN, 2010). Isto suporta a recomendação de vários autores para uma classificação mais flexível que defina a gravidade na presença de uma complicação sem exigir a existência de outros critérios (PHUONG et al., 2004, RIGAU-PÉREZ e BONILLA, 1999, DÍAZ-QUIJANO FA, 2008). Neste sentido, o atual estudo tem um argumento adicional: a falta de variação conjunta de certas complicações.

Todo isto contradiz a definição clássica do DH-OMS, na qual devem ser cumpridos simultaneamente três critérios (trombocitopenia, extravasamento de plasma e manifestações hemorrágicas). Nessa definição de gravidade, existe uma subclassificação que considera quatro graus de gravidade que inclui o sangramento espontâneo (grau 2) e o choque (graus 3 e 4) (OMS, 2000). Porém, como mencionado, estas complicações altamente letais também podem aparecer em pacientes que não preenchem a definição DH-OMS (Balmaseda, 2005). É compreensível, portanto, que esta definição tenha sido fortemente criticada por sua falta de sensibilidade para detecção de complicações e para representar a carga da doença.

Além disso, o presente estudo indica que pode haver uma subpopulação com alta frequência de algumas alterações dos parâmetros laboratoriais, tais como trombocitopenia e mudança do hematócrito ($\geq 20\%$), sem complicações clínicas relevantes (como choque ou hemorragia grave). Sugerindo que a presença destas alterações laboratoriais, que podem ser úteis para a avaliação e monitoramento, não necessariamente revela uma situação de maior gravidade ou que precise de cuidados especializados.

Com estas considerações foram propostos grupos de: 1) dengue grave, onde se encontram indivíduos com alguma complicação que precisasse de tratamento especializado ou hospitalização; 2) dengue moderada, para indivíduos com alterações no hemograma, mas suscetíveis de cuidado ambulatorial; e, 3) dengue leve, que descreve a população com dengue que não teve alteração significativa e só requer tratamento sintomático. Apesar da modificação dos clusters, os grupos propostos de dengue grave, moderado e leve, mantêm uma concordância aceitável com os clusters iniciais e, de fato, têm uma relação mais clara com os parâmetros clínicos e marcadores utilizados na validação.

Assim, viu-se um claro gradiente nesses grupos de gravidade em relação à frequência de internações e da duração da doença. Estas variáveis seriam importantes indicadores da magnitude do impacto econômico do dengue ao refletir a utilização dos recursos de saúde e a perda de tempo devido à deficiência. Além disso, os marcadores de lesão hepática (ALT e AST) e extravasamento de plasma (diminuição da albumina) estão significativamente associados com os grupos com dengue moderado e grave. CPK também parece mostrar uma relação com esses grupos. Embora esta última associação não fosse estatisticamente significativa isso pode ser devido a que somente um número relativamente pequeno de pacientes com dengue contava com este teste.

7.1 DEFINIÇÕES DE CASOS DE DENGUE

Além da classificação da gravidade, outro desafio para a vigilância do dengue tem sido o desenvolvimento da definição de caso para áreas endêmicas e períodos de epidemias. Até agora, a definição de caso suspeito da OMS tem sido a principal ferramenta para o monitoramento da doença (OMS, 2000). Esta definição consiste na presença de manifestações frequentes nos pacientes com dengue, mas como já foi referido, sua especificidade é muito baixa (MARTINEZ et al, 2005).

No entanto, embora não específicas, consideramos que as manifestações frequentes ajudam a descrever uma doença e podem ser úteis para estabelecer uma população-alvo na qual seria possível aplicar outras ferramentas diagnósticas, tanto clínicas quanto laboratoriais. Neste caso, sugerimos que pacientes com suspeita de dengue devem ter pelo menos dois dos quatro sintomas que tiveram uma frequência acima de 90% (mialgia, cefaléia, calafrios e hiporexia). A aplicação deste critério não gera uma redução da sensibilidade para identificar as formas graves e moderadas. Pelo contrário, achamos que este critério pode evitar que a escala diagnóstica seja aplicada numa população sem uma suspeita real de dengue.

Nesta população com SFA (com sintomas típicos de dengue) propomos a aplicação de uma escala composta por alterações clínicas e do hemograma. Entre estas últimas, este estudo mostra a utilidade diagnóstica da contagem de plaquetas e, especialmente, do nível de leucócitos. Vários estudos têm descrito uma forte associação entre a diminuição destes parâmetros e o diagnóstico de dengue em pacientes com SFA de áreas endêmicas (POTTS e ROTHMAN, 2008, CHAU et al., 2010, GREGORY et al., 2010).

No entanto, não têm sido claramente estabelecidas recomendações para a tomada de decisões com base nessas variáveis. Os estudos prévios têm abordado a modelagem dessas duas variáveis de diferentes maneiras. Alguns as incluíram como variáveis contínuas e não foram estabelecidos pontos de corte para as decisões. Além disso, essas variáveis estão altamente correlacionadas de forma que, quando são incluídas como contínuas, é mais provável a multicolinearidade (fenômeno estatístico em que duas ou mais variáveis preditoras, em um modelo multivariado, estão altamente correlacionadas e, por isso, são redundantes). Nesta situação, as estimativas dos coeficientes podem mudar de forma errática em resposta a pequenas alterações no modelo ou nos dados.

Outra estratégia da análise tem sido a de estabelecer um ponto de corte único, o que leva a uma perda significativa de informação e uma

grande variação no valor escolhido, especialmente no caso das plaquetas (GREGORY et al., 2010, WILDER-SMITH et al., 2004; DIAZ et al., 2006). Neste trabalho, propomos vários pontos de corte para essas variáveis, para que haja menos perda de informação enquanto estabelecemos valores específicos para tomar decisões.

Em relação às manifestações cutâneas, o dengue é reconhecido como uma das principais causas da SFA exantemáticas na nossa região (COSTA DE LEON et al., 2004). Portanto, não é surpreendente que o exantema e o prurido foram preditores independentes do diagnóstico da doença no grupo estudado. Este achado é consistente com estudos anteriores, nos quais o exantema e o prurido têm sido preditores consistentes de infecção por dengue em populações asiáticas e americanas (POTTS e ROTHMAN, 2008; CAPEDING et al., 2010; CHRISPAL et al., 2010; GREGORY et al., 2010).

Porém, é interessante que seja o sintoma de exantema e não o sinal, o melhor indicador da doença. Os dados indicam que a percepção do paciente da alteração cutânea foi mais específica do que a descrição do médico, porque o sintoma foi relatado por 36% dos pacientes sem dengue enquanto que o sinal estava em 64% deles (Tabelas 7 e 8).

A hiperemia conjuntival foi mais uma manifestação que mostrou uma frequência significativamente maior nos pacientes com dengue. Este sinal tem sido descrito como uma manifestação comum da doença, embora sua frequência varie muito entre as séries com valores que oscilam entre 20% e mais de 80% (KAPOOR et al., 2006; THOMAS et al., 2007; BUTT et al., 2008).

Além disso, em um estudo em 602 crianças com SFA, 81 delas com dengue, a hiperemia conjuntival foi significativamente associada com casos de dengue com confirmação laboratorial, com OR de 4,21 (IC 95%: 1,4-13,3) (RAMIREZ-ZEPEDA et al., 2009). No entanto, a maioria dos estudos sobre indicadores clínicos de infecção por dengue não tem avaliado esta manifestação (POTTS e ROTHMAN, 2008). Nós mostramos uma associação significativa entre a hiperemia conjuntival e o dengue na análise bivariada e

nos modelos multivariados (incluindo aquele das manifestações iniciais). Acreditamos que este sinal deveria ter sido considerado com mais frequência em estudos anteriores, pois poderia ser uma expressão de fragilidade capilar e tendência ao sangramento.

De outro lado, neste trabalho os sintomas respiratórios de tosse e rinorréia estiveram negativamente relacionados ao dengue. Vários estudos têm mostrado que o dengue pode se apresentar com sintomas respiratórios. Porém, a evidência sugere que estes sintomas são significativamente menos frequentes em pacientes com dengue em comparação com outras causas de SFA (POTTS e ROTHMAN, 2008; CHADWICK et al., 2006; KALAYANAROOJ et al., 1997; BADIAGA et al., 1999, RICHARDS et al., 1997, PHUONG et al., 2004). É possível que outros processos infecciosos que se manifestam com os sintomas respiratórios, como o gerado pelo vírus influenza A (outra causa frequente de febre aguda em áreas endêmicas de dengue) (SILARUG et al., 1990), consigam explicar a alta frequência de tosse e rinorréia nos casos de SFA não devidos ao dengue.

Finalmente, a dor à palpação abdominal foi significativamente associada com uma probabilidade mais baixa de que o dengue seja a causa da SFA. Este achado contradiz o que alguns estudos têm mostrado: uma relação positiva entre dor abdominal e infecção de dengue. No entanto, esta associação não tem sido consistente e a maioria dos estudos não a têm encontrado associação alguma (POTTS e ROTHMAN, 2008).

Todavia, muitas vezes se descreve a dor abdominal como sinal de alarme em dengue. Isso pode ser explicado pela sua relação com ascite, hemorragia digestiva ou hepatite (THOMAS et al., 2010). De fato, os estudos que relacionam à dor abdominal com o dengue têm incluído doentes hospitalizados (POTTS e ROTHMAN, 2008). Portanto, é possível que ao avaliar esta manifestação em uma coorte de pacientes ambulatoriais, onde as complicações abdominais são menos frequentes, a dor abdominal pode estar mais relacionada com outras causas de SFA, tais como distúrbios gastrointestinais (KARANDE et al., 2002).

Por outro lado, é importante notar que a dor abdominal só foi um fator preditivo no modelo multivariado e, de fato, grande parte dos pacientes com dengue tinha este sinal. É por isso que um sinal por si só não exclui ou confirma o diagnóstico, as manifestações devem ser consideradas em conjunto e interpretadas em termos probabilísticos.

Nesse sentido, a escala de diagnóstico facilita a interpretação e a aplicação do modelo. Esta ferramenta poderia ajudar a estimar a probabilidade de infecção por dengue em um paciente com SFA, de regiões endêmicas. De fato, a análise de subgrupos sugere que a escala mantém seu valor diagnóstico em ambos os sexos, em diferentes faixas etárias e tempo da doença na entrada no estudo. Embora parecesse que a escala funciona melhor quando se baseia em informações coletadas por mais tempo (desde antes das primeiras 72 horas da doença). Isto pode ocorrer devido a uma informação mais confiável sobre as manifestações e, portanto, uma medição mais precisa.

De fundamental importância é o fato de que a escala continua sendo útil quando aplicada à informação coletada somente na inclusão. Isto sugere que a escala pode ser aplicada para a detecção precoce de pacientes com dengue o que pode orientar decisões oportunas de diagnóstico e tratamento.

7.2 LIMITAÇÕES E QUALIDADES DO ESTUDO

Em relação à classificação da gravidade, é importante notar que este estudo é baseado na análise de uma população que em princípio é ambulatorial, avaliada em um período não-epidêmico. Isso poderia representar uma limitação para a extrapolação dos resultados para o ambiente hospitalar e para períodos de epidemias.

Portanto, embora esta classificação possa ser útil para definir quem necessitará de hospitalização, uma vez decidido, a classificação não ajudaria na tomada de outras decisões como a necessidade de UTI,

transfusões ou outras intervenções especializadas. Nesta população hospitalizada poderia ser de grande utilidade a classificação que está propondo a OMS, a qual está orientada a doentes críticos que precisam de intervenções maiores como transfusões e medidas avançadas de apoio multisistêmico (BARNIOL et al., 2011).

Também é importante lembrar que o dengue pode causar problemas atípicos com alta letalidade, tais como encefalite, miocardite e hepatite fulminante (DOMINGUES, 2008; LEO, 2011). Além disso, os pacientes que apresentam comorbidades, como doença cardíaca, insuficiência renal entre as condições, têm uma incidência maior de complicações. Portanto, embora não houve casos com estas características nesta coorte, acreditamos que as comorbidades e as expressões atípicas referidas, poderiam ser adicionadas à definição de caso grave.

Por outra parte, é importante considerar que em diferentes cenários epidemiológicos, padrões de mudança e frequência de complicações podem afetar a utilidade das classificações. Por exemplo, em uma epidemia, onde há uma alta frequência de choque, é possível que a alteração do hematócrito ganhe importância como um indicador de gravidade na tomada de decisões. Neste caso, a mudança do hematócrito poderia ser incluída dentro dos critérios que definem a extrema gravidade.

No entanto, acreditamos que nossa classificação de gravidade pode ser robusta e sustentável, em diferentes contextos. Isto, porque diferentes autores em diferentes regiões têm proposto o desenvolvimento de classificações alternativas, que muitas vezes, dispensam a necessidade de cumprir um número mínimo de critérios e sugere que certas complicações podem adquirir o papel de critério suficiente para definir a gravidade (RIGAU-PÉREZ e BONILLA, 1999; PHUONG et al., 2004). No caso particular da mudança de hematócrito, diversos estudos indicam que é o critério menos cumprido, mesmo em pacientes com choque devido ao extravasamento de plasma (BALMASEDA et al., 2005, CAMACHO et al., 2004).

Portanto, apesar de recomendarmos a sua validação em diferentes populações e períodos epidemiológicos, acreditamos que a classificação proposta pode ser útil em diversos cenários. Além disso, este estudo propõe a implementação de uma metodologia de agrupamento (cluster), como um substrato objetivo para o desenvolvimento de uma classificação de gravidade, estratégia que poderia ser utilizada em outras doenças infecciosas além do dengue.

Por outro lado, no relacionado com a definição de caso, achamos que uma limitação do presente estudo é que está baseado na análise de informações obtidas em uma única região. Portanto, existem diversos fatores que afetam a utilidade dos preditores e, conseqüentemente, da escala de diagnóstico. Primeiro, é amplamente conhecido que a frequência de uma doença é um dos principais determinantes dos valores preditivos (VPP e VPN). Portanto, é esperado que o VPP seja menor nas regiões com menor incidência de dengue ou aquelas em que a doença está em fase de introdução. Contrariamente, nestas circunstâncias é provável que o VPN seja maior.

Por outra parte, em épocas de epidemias, em que a proporção de SFA com dengue deve ser maior, o VPP de cada um dos pontos de corte deve ser maior e o VPN menor. Portanto, é provável que mantendo a mesma especificidade e sensibilidade, a escala pode exigir a escolha de pontos de corte diferente, adaptada à situação epidemiológica. Além disso, o fato de que a sensibilidade da definição de caso suspeito cai abaixo de 90%, especialmente quando é aplicada nos primeiros dias, pode afetar seu uso generalizado, particularmente em períodos de epidemias ou em pacientes com maior risco de complicações, tais como aqueles com co-morbidades. É possível que nestas condições seja melhor escolher um ponto de corte mais sensível na escala proposta (por exemplo, 0 ou 1).

Por outro lado, a sensibilidade da escala pode ser afetada por mudanças na expressão dos sintomas típicos de dengue. Um exemplo disso é encontrado em um estudo realizado no Vietnã (THAI et al., 2010). Neste estudo, envolvendo 68 pacientes com infecção primária e 283 com infecção

secundária, a frequência do exantema (como sinal) foi inferior a 5% em pacientes com dengue e apenas ocorreram em doentes adultos com infecção secundária.

Estes resultados contrastam com os do nosso estudo, onde a frequência de exantema, tanto o sintoma quanto o sinal, foi maior de 75% em pacientes com dengue (Tabelas 7 e 8). Portanto, é plausível que a frequência de erupções cutâneas e outras manifestações variem segundo aspectos raciais e biológicos como o tipo de infecção (primária versus secundária).

Por outro lado, a circulação de outros patógenos causantes de SFA, pode mudar a frequência das manifestações no grupo sem dengue, afetando inversamente a especificidade dos indicadores de diagnósticos. Exemplo de isso são doenças como a leptospirose, que pode apresentar trombocitopenia, ou rubéola e sarampo, que são caracterizadas por erupções cutâneas com prurido (COSTA DE LEONE et al., 2004). Elas podem levar a falsos positivos e, num surto de algumas delas, a especificidade da escala poderia ficar seriamente comprometida. Por todo o exposto, seria conveniente a validação do modelo e da escala em diferentes populações e cenários epidemiológicos.

Também, é importante lembrar que este estudo não incluiu crianças menores de dois anos e, o grupo de dengue, não tinha pacientes menores de quatro anos. Por isso, os resultados poderiam não ter a mesma utilidade em lactentes ou recém-nascidos, população na qual o dengue pode ser mais grave e esta doença deve se diferenciar de outras patologias infecciosas. Por isso, seria pertinente desenvolver mais pesquisas nesta faixa etária com o fim de validar as ferramentas propostas neste trabalho ou bem, desenvolver outras definições de caso e classificação da gravidade adequadas às necessidades destas crianças.

Outra limitação deste estudo é que não temos um perfil imunológico de pacientes para estabelecer se as infecções são primárias ou secundárias. Além disso, não temos informações suficientes para fazer uma análise de subgrupos com base em sorotipos causadores de doenças. Isso ajudaria a

avaliar a estabilidade da escala em diferentes contextos imunológicos e virológicos. No entanto, acreditamos que a escala foi estável em diferentes grupos de risco, sempre com áreas sob a curva ROC acima de 75%, mesmo quando aplicada na primeira avaliação.

Por conseguinte, acreditamos que este estudo fornece uma proposta que pode ser considerada como uma referência para a avaliação de outras ferramentas de diagnóstico clínico. De fato, de acordo com os resultados, podemos estabelecer uma definição de caso suspeito de dengue, útil para guiar um acompanhamento clínico e laboratorial para a identificação precoce e tratamento das complicações. Considerando que esta definição inclui mais de 95% dos casos moderados e graves, podemos afirmar que esta definição também será útil para as estimativas da carga da doença, em termos da procura de cuidados de saúde.

Por outro lado, a definição de caso provável poderia ajudar no uso racional dos recursos diagnósticos, pois os pacientes com estas características, de uma área endêmica, têm uma elevada probabilidade de serem diagnosticados como dengue (>75%). Nestes casos poderia se prescindir de testes de confirmação, que muitas vezes faltam em períodos epidêmicos ou áreas hiperendêmicas (ANDERS et al., 2011).

Por tanto, os testes sorológicos e virológicos poderiam se direcionar melhor para o estudo de pacientes que preenchem a definição de caso suspeito, mas não são casos prováveis, ou seja, aqueles com uma pontuação de 2-4 na escala de diagnóstico. Neste grupo (suspeito, mas não provável) a incerteza seria maior porque sua probabilidade de ter dengue é intermediária (39%) e a aplicação das provas confirmatórias seria mais pertinente.

7.3 IMPLICAÇÕES À SAÚDE PÚBLICA

As definições de caso têm sido reconhecidas como importantes elementos dos sistemas de vigilância em saúde pública (KRAUSE et al., 2006). Elas têm um impacto crucial sobre a sensibilidade e valores preditivos do sistema de vigilância e, por tanto, devem garantir a comparabilidade e consistência dos dados. Porém, as variações na aplicação das definições e nas classificações das doenças têm levado a que organismos internacionais de referência, como a OMS, motivem a unificação das definições de caso com o fim de comparar os dados entre países e estabelecer tendências temporais.

Em 1990, o CDC, em colaboração com o Council of State and Territorial Epidemiologists, publicou uma edição das definições de caso para vigilância em saúde pública (CDC, 1997; WHARTON et al., 1990). Depois disso, as definições de casos desempenham um papel central como ferramentas para as redes internacionais de vigilância. Apesar disso, em doenças como o dengue ainda existe uma aplicação incorreta das definições de caso e classificação da gravidade.

Uma possível razão é a falta de coerência entre elas e as necessidades clínicas, ou seja, um descompasso entre as definições de casos e o diagnóstico laboratorial e, por outro lado, entre as classificações de gravidade e procura de cuidados médicos. Tudo isso leva a uma adesão irregular aos sistemas de informação e, assim, a uma dificuldade para comparar dados entre países.

Por exemplo, os dados de vigilância indicam que os países americanos com maior incidência de notificações de casos clínicos, são também os países com os menores valores de letalidade (estabelecida pela relação entre mortes e casos clínicos notificados). Esta tendência persiste, mesmo após ajustar por variáveis ambientais, socioeconômicas e demográficas (DIAZ-QUIJANO e WALDMAN, 2011). A explicação mais provável destas tendências é uma sensibilidade diferenciada para a identificação de casos clínicos, devida a uma irregular adesão à notificação

de casos suspeitos de dengue. Isto leva a sobestimações dos casos totais de dengue em alguns países e, por tanto, a uma superestimação da letalidade neles.

Neste trabalho, propomos definições para suspeitos e prováveis, com base nos preditores associados significativamente com a doença. Além disso, obteve-se uma classificação de gravidade, que mantém relação com eventos clinicamente relevantes. Com isto se espera uma maior adesão às estratégias de notificação e classificação do dengue. Desta forma, espera-se que a aplicação destas ferramentas de vigilância leve a uma melhor representação da atividade do dengue e a uma caracterização mais sensível da carga da doença.

8 CONCLUSÕES

Com base nos resultados deste trabalho, obtiveram-se as seguintes conclusões:

1) Os pacientes com dengue foram classificados em três níveis de gravidade: leve, moderada e grave, os quais estiveram relacionados com a incidência de hospitalização em 0,8%, 11,7% e 30,5% dos casos, respectivamente, e com outras variáveis como a duração da doença e alterações em alguns biomarcadores. Em consequência, esta classificação ajudaria a estimar a carga da doença e avaliar intervenções encaminhadas à prevenção e o controle das complicações, ao mostrar concordância com as alterações fisiopatológicas próprias do dengue e ao refletir as suas necessidades de atendimento.

2) Ao comparar os casos de dengue com os SFA-OD de outras etiologias, obteve-se um modelo multivariado incluindo os níveis de leucócitos e plaquetas e os seguintes sintomas: exantema, tosse e rinorréia, e sinais de prurido, hiperemia conjuntival e dor à palpação abdominal. O modelo multivariado traduzido em uma escala de diagnóstico que mostrou uma área abaixo da curva ROC de 83,3% para a previsão de dengue (IC95%: 81% - 85,5%).

3) Com esta escala foram propostas uma definição de caso suspeito, com alta sensibilidade para identificar o dengue (88,4%), especialmente os casos graves e moderados (96,1%); e, uma definição de caso provável, com elevada especificidade para o diagnóstico desta doença (91,1%). Em consequência, estas definições poderiam ajudar a identificar oportunamente os casos de dengue, favorecendo a detecção precoce das complicações e a utilização racional dos meios diagnósticos necessários para a vigilância epidemiológica da doença em áreas endêmicas.

9 REFERÊNCIAS

1. Acioli-Santos B, Segat L, Dhalia R, Brito CA, Braga-Neto UM, Marques ET, et al. MBL2 gene polymorphisms protect against development of thrombocytopenia associated with severe dengue phenotype. *Hum Immunol* 2008;69:122-8.
2. Alam R, Siddiqui FM, Rahman S, Haque AK, Sarker CB, Siddiqui NI, et al. Management of dengue by the WHO guided national guidelines. *Mymensingh Med J* 2004;13:43-7.
3. Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 2011 May 30. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x.
4. Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. Dengue and hepatic failure. *Am J Med* 1985; 79: 670–674.
5. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, Hung NT, Thuy TT, Lien le B, Farrar J, Wills B, Hien TT, Simmons CP. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84:127-34.
6. Anderson CR, Downs WG, Hill AE. Isolation of dengue virus from a human being in Trinidad. *Science* 1956; 124:224-5.
7. Badiaga S, Delmont J, Brouqui P, Janbon F, Durant J, Bosseray A, et al. Imported dengue: study of 44 cases observed from 1994 to 1997 in 9 university hospital centers. Infectio-Sud-France group. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:539-42.
8. Balasubramanian S, Janakiraman L, Kumar SS, Muralinath S, Shivbalan S. A reappraisal of the criteria to diagnose plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr* 2006; 43:334-9.
9. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme

- for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(6):1059-62.
10. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martínez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 2011 Apr 21;11:106.
 11. Beauté J, Vong S. Cost and disease burden of dengue in Cambodia. *BMC Public Health* 2010;10:521.
 12. Butt N, Abbassi A, Munir SM, Ahmad SM, Sheikh QH. Haematological and biochemical indicators for the early diagnosis of dengue viral infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:282-5.
 13. Camacho T, de la Hoz F, Cárdenas V, Sánchez C, de Calderón L, Pérez L, et al. Incomplete surveillance of o dengue-2 epidemic in Ibagué, Colombia, 1995-1997. *Biomedica.* 2004;24(2):174-82.
 14. Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon IK, et al. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:330-6.
 15. CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1–55.
 16. Chadwick D, Arch B, Wilder-Smith A, Paton N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *J Clin Virol* 2006;35:147-53.
 17. Chan KY, Xu MS, Ching JC, So TM, Lai ST, Chu CM, et al. CD209 (DC-SIGN) -336A>G promoter polymorphism and severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Chinese. *Hum Immunol* 2010;71:702-7.
 18. Chen RF, Yang KD, Wang L, Liu JW, Chiu CC, Cheng JT. Different clinical and laboratory manifestations between dengue haemorrhagic fever and dengue fever with bleeding tendency. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:1106-13.

19. Chiu YC, Wu KL, Kuo CH, Hu TH, Chou YP, Chuah SK, et al. Endoscopic findings and management of dengue patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 441-4.
20. Chua MN, Molanida R, de Guzman M, Laberiza F. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24 (Suppl 1):141-3.
21. Costa de Leóna L, Estévez J, Monsalve de Castillo F, Callejas D, Manuel Echevarría J. Laboratory diagnosis of patients with exanthematic or febrile syndromes occurring in the Zulia State, Venezuela, during 1998. *Rev Med Chil* 2004;132:1078-84.
22. Chau TN, Anders KL, Lien le B, Hung NT, Hieu LT, Tuan NM, et al. Clinical and virological features of Dengue in Vietnamese infants. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e657.
23. Chrispal A, Boorugu H, Gopinath KG, Chandy S, Prakash JA, Thomas EM, et al. Acute undifferentiated febrile illness in adult hospitalized patients: the disease spectrum and diagnostic predictors - an experience from a tertiary care hospital in South India. *Trop Doct* 2010;40:230-4.
24. Culyer AJ. *The Dictionary of Health Economics*, 2nd Ed. Cheltenham, UK: Edward Elger Publishing; 2010.
25. Díaz FA, Díaz RG, Villar LA, Martínez RA. Aplicación de los criterios de dengue hemorrágico en pacientes hospitalizados. *Biomédica* 2005; 25, (suplemento 1): 196.
26. Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica* 2006; 26: 22-30.
27. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue en niños. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:523-9.
28. Diaz-Quijano FA. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. *Invest Clin* 2008; 49: 111 – 122.

29. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Villar-Centeno LA. Asociación entre la magnitud del viraje del hematocrito y otros indicadores de severidad en dengue. *Colomb Med*. 2009; 40: 408-14.
30. Diaz-Quijano FA, Waldman EA. Factors Associated with Dengue mortality in Latin America and the Caribbean, 1995–2009—An Ecological Study. *Am J Trop Med Hyg*; under review since February 3, 2011.
31. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2):36-40.
32. Fischer DB, Halstead SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. V. Examination of age specific sequential infection rates using a mathematical model. *Yale J Biol Med* 1970;42:329–49.
33. Gajic O, Dzik WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: Benefit or harm?. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5 Suppl):S170-S173.
34. Gregory CJ, Santiago LM, Argüello DF, Hunsperger E, Tomashek KM. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area--Puerto Rico, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010 ;82:922-9.
35. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:480-96.
36. Guzman A, Istúriz RE. Update on the global spread of dengue. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36, Supp 1: S40-42
37. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol*. 2003 May;27(1):1-13.
38. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Análisis cluster. In: Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC, editors. *Análisis Multivariante*. 5th ed. Madrid: Prentice Hall Iberia; 1999.
39. Halstead SB. Neutralization and Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Viruses. *Adv Virus Res* 2003; 60:421-467.

40. Halstead SB, Scanlon J, Umpaivit P, Udomsakdi S. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962–1964 : IV. Epidemiologic studies in the Bangkok metropolitan area. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18: 997–1021.
41. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ?. *Rev Panam Salud Publica* 2006; 20:407-15.
42. Hamilton LC. Principal Components and Factor Análisis. In: Hamilton LC. *Regressions with graphics*. 1992.
43. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:1063-70.
44. Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997;176:313-21.
45. Kapoor HK, Bhai S, John M, Xavier J. Ocular manifestations of dengue fever in an East Indian epidemic. *Can J Ophthalmol* 2006;41:741-6.
46. Karande S, Gandhi D, Kulkarni M, Bharadwaj R, Pol S, Thakare J, et al. Concurrent outbreak of leptospirosis and dengue in Mumbai, India, 2002. *J Trop Pediatr* 2005;51:174-81.
47. Krause G, Brodhun B, Altmann D, Claus H, Benzler J. Reliability of case definitions for public health surveillance assessed by Round-Robin test methodology. *BMC Public Health* 2006; 10:6:129.
48. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 265–270.
49. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu Rev Microbiol*. 2008;62:71-92.
50. Lalonde M. *A New Perspective on the Health of Canadians*. Ottawa, Ontario, Canada: Minister of Supply and Services; 1974.

51. Leo YS, Thein TL, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Narayanan RL, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. *BMC Infect Dis* 2011;11:123.
52. Littaua R, Kurane I, Ennis FA. Human IgG Fc receptor II mediates antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *J Immunol* 1990 Apr 15;144:3183-6.
53. Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Publica* 2006; 20: 60-74.
54. Martínez RA. Tratamiento del dengue durante su etapa aguda: revisión sistemática de la literatura. *Infect* 2008; 12:277-286. [Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n4/v12n4a06.pdf>]
55. Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud. *Biomédica* 2005; 25: 412-6.
56. Martínez-Vega RA, Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo inicial. *Revista Médica de Chile* 2006; 134: 1153-1160.
57. Mathew A, Rothman A. "Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis". *Immunouological Reviews* 2008, 225:300-313.
58. Navarrete-Espinosa J, Gómez-Dantés H, Celis-Quintal JG, Vázquez-Martínez JL. Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in Mexico. *Salud Publica Mex* 2005;47:193-200.
59. Nielsen DG. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. *Virol J* 2009;6:211.
60. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, Lin YS, Le BL, Huang KJ, et al. Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:684-91.
61. Ocazonez RE, Cortés FM, Villar LA, Gómez SY. Temporal distribution of dengue virus serotypes in Colombian endemic area and dengue

- incidence. Re-introduction of dengue-3 associated to mild febrile illness and primary infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:725-31.
62. Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Definiciones de Casos. Dengue. *Boletín Epidemiológico* 2000; 21: 14-5.
 63. Pan American Health Organization. 2007: Number of reported cases of dengue & dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). last update: 5 March 2008. Disponible en: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2007.htm> [Links]
 64. Pan American Health Organization. 2008: Number of reported cases of dengue & dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). last update: 27 January 2009. Disponible en: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2008.htm> [Links]
 65. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:172-9.
 66. Phuong HL, de Vries PJ, Nga TT, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, Nam NV, Nagelkerke N, Kager PA. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect Dis* 2006;6:123.
 67. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health* 2008;13:1328-40.
 68. Ramírez-Zepeda MG, Velasco-Mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-Ceceña MA, Murillo-Llanes J, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of dengue cases: the experience of a general hospital in Culiacan, Sinaloa, Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25:16-23.
 69. Richards AL, Bagus R, Baso SM, Follows GA, Tan R, Graham RR, et al. The first reported outbreak of dengue hemorrhagic fever in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:49-55.
 70. Rigau-Perez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 2006;6:297-302.

71. Rigau-Pérez JG, Bonilla GL. An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever. Puerto Rico Association of Epidemiologists. P R Health Sci J 1999;18(4):347-52.
72. Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza WV, Marques ET, et al. (2011) From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5(1): e935. doi:10.1371/journal.pntd.0000935
73. Rosen L. Observations on the epidemiology of dengue in Panama. Am J Hyg 1958; 68:45-58.
74. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenoghe A, Dayan GH, et al. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. Am J Trop Med Hyg 2010;82(1):128-35.
75. Silarug N, Foy HM, Kupradinon S, Rojanasuphot S, Nisalak A, Pongsuwant Y. Epidemic of fever of unknown origin in rural Thailand, caused by influenza A (H1N1) and dengue fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1990; 21: 61-7.
76. Siqueira JB Jr, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. Emerg Infect Dis 2005;11:48–53.
77. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP, et al. Dengue Hemorrhagic Fever: the sensitivity and specificity of the WHO definition in identifying severe dengue cases in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1135–43.
78. Tapia-Conyer R, Méndez-Galván JF, Gallardo-Rincón H. The growing burden of dengue in Latin America. J Clin Virol 2009;46 Suppl 2:S3-6.
79. Thai KTD, Phuong HL, Thanh Nga TT, Giao PT, Hung LQ, Van Nam N, et al. Clinical, epidemiological and virological features of dengue virus infections in vietnamese patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever. Journal of Infection (2010), doi: 10.1016/j.jinf.2010.01.003

80. Thomas EA, John M, Bhatia A. Cutaneous manifestations of dengue viral infection in Punjab (north India). *Int J Dermatol* 2007;46:715-9.
81. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol* 2010;48:96-9.
82. Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA. Biochemical Alterations as Markers of Dengue Hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 370–4
83. Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep*. 1990;**39**:1–43.
84. Wilder-Smith A, Earnest A, Paton NI. Use of simple laboratory features to distinguish the early stage of severe acute respiratory syndrome from dengue fever. *Clin Infect Dis* 2004;39:1818-23.
85. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35:277-85.
86. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(9):877-89.
87. World Health Organization (WHO). Guidelines for treatment of Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever in small hospitals. New Delhi 1999.
88. World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009.

ANEXO 1.**Declaración**

Autorizo al alumno Fredi Alexander Díaz Quijano a desarrollar su tesis de doctorado con el título "Formulação de Definições do Caso e Classificação da Gravidade da Dengue e suas Implicações no Aprimoramento da Vigilância e de Intervenções em Saúde Pública", utilizando la base de datos de la investigación "Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización", aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, en reunión realizada el 27 de junio de 2005.

Prof. Dr. Luis Angel Villar Centeno

Profesor Titular de la Escuela de Medicina

Universidade Industrial de Santander

Bucaramanga - Colombia

Coordinador del Proyecto

Ciudad Universitaria, Carrera 27 - Calle 9
Apartado Aéreo 678 PBX: (7) 6344000
Bucaramanga, Colombia. www.uis.edu.co

Declaração

Autorizo o aluno Fredi Alexander Díaz Quijano a desenvolver sua pesquisa de doutorado sob o título "Formulação de Definições do Caso e Classificação da Gravidade da Dengue e suas Implicações no Aprimoramento da Vigilância e de Intervenções em Saúde Pública", utilizando o banco de dados da pesquisa "Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización", aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde da Universidade Industrial de Santander, Bucaramanga (Colômbia), em reunião realizada em 27 de junho de 2005.

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Luis Villar Centeno', is written over a horizontal line.

Prof. Dr. Luis Angel Villar Centeno

Professor da Escola de Medicina

Universidade Industrial de Santander

Bucaramanga - Colômbia

Coordenador do Projeto

Ciudad Universitaria, Carrera 27 - Calle 9
Apartado Aéreo 678 PBX: (7) 6344000
Bucaramanga, Colombia. www.uis.edu.co

ANEXO 2. Instrumento de coleta de dados

INSTRUMENTO DE DATOS CLINICOS BASALES PROYECTO VALIDACIÓN DE UNA DEFINICIÓN CLÍNICA DE DENGUE Y EVALUACIÓN DE SU UTILIDAD PARA IDENTIFICAR TEMPRANAMENTE LAS CONDICIONES ASOCIADAS A HOSPITALIZACIÓN CIE-UIS COLCIENCIAS

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código	<input type="text"/>	2. Número de aleatorización	<input type="text"/>						
3. Nombres	<input type="text"/>	4. Apellidos	<input type="text"/>						
5. Edad:	<input type="text"/> años	6. Fecha de nacimiento	<input type="text"/> día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> año						
7. Lugar de residencia actual	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> <td style="width: 33%; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dirección</td> <td style="text-align: center;">Barrio</td> <td style="text-align: center;">Municipio</td> </tr> </table>						Dirección	Barrio	Municipio
Dirección	Barrio	Municipio							
8. Número Telefónico:	<input type="text"/>								
9. Género:	Femenino ☐	Masculino ☐							
10. Estado Reproductivo:	No embarazo ☐ Menopausia ☐	Embarazo ☐ Prepúber ☐	Puerperio ☐ No aplica ☐						
11. Raza:	Negra ☐	Mestiza ☐	Blanca ☐ Asiática ☐						
12. Sitio de captación:	FOSCAL ☐	SANTA TERESA ☐							
13. Seguridad Social:	Subsidiado ☐	Contributivo ☐	Vinculado ☐ Particular ☐						

II. DATOS CRONOLOGICOS

14. Fecha de inicio de fiebre	<input type="text"/> día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/> : <input type="text"/> Hora
15. Fecha ingreso al estudio	<input type="text"/> día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/> : <input type="text"/> Hora
16. Horas desde el inicio de la Fiebre:	<input type="text"/> horas
17. Día enfermedad	<input type="text"/>
18. Fecha toma de muestra basal	<input type="text"/> día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> : <input type="text"/> Hora
19. Seguimiento Hasta:	<input type="text"/> día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año
20. Toma de última muestra:	<input type="text"/> día <input type="text"/> Mes

21. ¿Ha estado fuera del área metropolitana de Bucaramanga en los últimos 30 días?

No ☐ Si ☐ ¿Donde? _____

22. ¿Ha sido vacunado contra la Fiebre Amarilla en los últimos 10 años?

Si ☐ No ☐ NE ☐

III. USO DE MEDICAMENTOS AL INGRESAR AL ESTUDIO

23. Registrar en la celda correspondiente el (los) nombre del medicamento que este tomando el paciente, así como su presentación, dosis diaria y por cuantos días los ha tomado.

Nombre del medicamento (genérico)	Presentación	(mg, gm, cc, mg/cc)	Vía administración				Dosis (tab,cc/d ía)	Días de uso
			VO	IV	IM	Otro		

IV. COOMORBILIDAD

24. Registre en la celda la enfermedad que refiera el paciente, que haya sido diagnosticada por médico.

V. SINTOMAS:

A. SINTOMAS GENERALES: Registre en la celda correspondiente X.

¿Durante la enfermedad actual usted ha presentado?:

	Si	No	NE		Si	No	NE
25. Fiebre	☐	☐	☐	26. Dolor detrás de los ojos o al movilizarlos	☐	☐	☐
27. Escalofríos	☐	☐	☐	28. Sensación de debilidad para moverse	☐	☐	☐
29. Dolor muscular	☐	☐	☐	30. Dolor en las articulaciones	☐	☐	☐
31. Dolor de cabeza	☐	☐	☐	32. Disminución de las ganas de comer	☐	☐	☐
33. Tos	☐	☐	☐	34. Secreción u obstrucción nasal (mocos)	☐	☐	☐
35. Dolor o ardor en	☐	☐	☐	36. Dolor o ardor en la garganta espontáneo	☐	☐	☐

la piel

o al pasar alimentos

37. Picazón en cuerpo

38. Color rojo en la piel (exantema)

B. SINTOMAS GASTROINTESTINALES

Durante la enfermedad ha tenido:

Si No NE
39. Ganas de vomitar

40. Vómito

42. Deposiciones líquidas (diarrea)

N
41. ¿Cuántas veces vomitó en la últimas 24/h?

43. ¿Cuántas veces presentó diarrea en las últimas 24/h?

44 ¿Durante la enfermedad ha sentido dolor en el abdomen? **Si** **No** **NE**

45 ¿De qué tipo ha sido el dolor? Cólico Punzada Ardo Otr N N
r o E A

46 ¿Cómo era el dolor intermitente o constante? Intermitent Constante N NA
e E

47 ¿En donde sintió más dolor?: utilizar el gráfico para ubicarlo: **Sitio** **NA** **NE**
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, Si el dolor es en bases pulmonares registrar 11 si es derecho o 12 si es izquierdo.

C. SINTOMAS RELACIONADOS CON HIPOTENSION

Durante la enfermedad ha tenido:

Si No NE
48. Visión borrosa al ponerse de pie

49. Mareo al ponerse de pie (el mundo gire o que usted se va a caer)

50. Ha visto luces o estrellitas al ponerse de pie o al moverse

D. SINTOMAS NEUROLÓGICOS

¿Durante la enfermedad ha presentado?:

Si No NE
51. **Convulsiones:** movimiento incoordinados, involuntarios

52. **Somnolencia:** Sensación aumentada de sueño, se duerme

frecuentemente, pero es fácilmente despertado

53. **Insomnio:** dificultad para conciliar sueño o se despierta muy temprano

54. **Irritabilidad:** su comportamiento ha cambiado y es agresivo

55. **Tristeza:** se siente triste o tiene ganas de llorar frecuentemente

E. SINTOMAS HEMORRAGICOS

¿Durante la enfermedad actual usted ha presentado sangrado?:

	Si	No		Si	No
56. De encías Espontáneo	☐	☐	57. Nasal espontáneo	☐	☐
58. De las encías al cepillarse los dientes o al comer	☐	☐	59. por la nariz al realizar esfuerzo (estornudar, sonarse)	☐	☐
60. En el vómito o vómito oscuro como en cuncho de café	☐	☐	61. Ha tenido deposición negra, alquitranada, pegajosa, de olor fétido	☐	☐
62. En la deposición (sangre fresca) o ha sangrado por el ano	☐	☐	63. En la orina	☐	☐
				Si	No
64. Vaginal: en tiempo fuera de su periodo menstrual normal (Hombres=NA)			☐	☐	☐
65. Si la paciente está menstruando: Ha Aumentado el sangrado, que implique cambio de toalla o tampón c/hora, o el sangrado es >7 días (Hombres=NA)			☐	☐	☐
66. Otras hemorragias como sangrado por el oído o en el ojo			☐	☐	☐
67. Si la anterior pregunta es si ¿Cuál manifestación?			Si 66=No, NA	☐	☐
68. Otros síntomas no interrogados: No ☐ Si ☐ ¿Cuál? <input type="text"/>					

VI. DATOS DE EXAMEN CLÍNICO

A. SIGNOS GENERALES

69. Talla: _____ Cm.

70. Peso : _____ Kg.

71. F. Respiratoria: _____ /mt.

72. T° axilar digital: _____ °C

73. Fiebre (T°>38°C) Si ☐ No ☐

74. Deshidratación: Si ☐ No ☐

75. Grado de Deshidratación: I ☐ II ☐ III ☐ N ☐

76. Paciente irritable: Si ☐ No ☐

77. Alteración de la conciencia: No ☐ somnolencia ☐ Estupor ☐ Coma ☐

	Si	No
78. Eritema facial:	☐	☐
79. Inyección conjuntival:	☐	☐
80. Eritema orofaríngeo:	☐	☐

B. SIGNOS CARDIOVASCULARES

	Si	No
81. Piel fría y pálida	☐	☐
82. Cianosis peribucal	Si ☐	No ☐
83. Cianosis ungueal	Si ☐	No ☐
84. Frecuencia cardíaca 30s antes de ponerse de pie:	_____ /mt	
85. Frecuencia cardíaca 15s después de ponerse de pie:	_____ /mt	

86. PA **decúbito supino:** Sistólica _____ Diastólica _____ mmHg

87. PA **supino:** Sistólica _____ Diastólica _____ mmHg

88. Presión de pulso: _____ mmHg

89. Hipotensión:	Si ☐	No ☐
90. Hipotensión ortostática:	Si ☐	No ☐

C. SIGNOS DE EXTRAVASACION DE PLASMA

91. Edema parpebral:	Si ☐	No ☐
92. Fascies abotagadas:	Si ☐	No ☐

Signos de derrame pleural

	Si	No
93. Matidez basal	☐	☐
94. Ausencia frémito táctil basal	☐	☐
95. Disminución murmullo vesicular basal	☐	☐
96. Signos derrame pericárdico (RsCs velados o disminuidos)	☐	☐

97. Perímetro abdominal: _____ Cm.

Signos de ascítis

98. Matidez cambiante	Si ☐	No ☐	NE ☐
99. Onda ascítica	Si ☐	No ☐	NE ☐

100. Hidrocele (en niños): Si ☐ No ☐ NA ☐

101. Edema miembros inferiores: Si ☐ No ☐

102. Grado del edema de MMII: G. I ☐ G. II ☐ G. III ☐ NA ☐

D. SIGNOS GASTROINTESTINALES

103. Proyección hepática: _____ Cm

104. Hígado por debajo de reja costal derecha: _____ Cm

105. Hepatomegalia: Si ☐ No ☐

106. Dolor abdominal a la palpación Si ☐ No ☐

Signos irritación peritoneal

107. Blumberg Si ☐ No ☐

108. Contractura abdominal localizada Si ☐ No ☐

109. Abdomen en Tabla Si ☐ No ☐

110. Localización del sitio de mayor dolor: ☐ NA ☐

111. Extensión del dolor Abdominal superior ☐ medio ☐ inferior ☐ generalizado ☐ NA ☐

Localización del dolor abdominal: Señalar en el gráfico con una X el sitio de localización del dolor abdominal durante la realización del examen físico.

1,2 y 3= Abdomen superior
4,5 y 6= Abdomen medio
7,8 y 9= Abdomen inferior

Señale en el gráfico la extensión de las Petequias (con color rojo) y/o las equimosis (con color azul).

CABEZA	9%
TRONCO	36%
Anterior	18%
Posterior	18%
EXTREMIDAD	
Superior	9%
Inferior	9%
PERINE	1%

[illegible]

¿En las últimas 24 horas usted ha presentado?:

[illegible]

(Tipo: Cólico = có; Punzante = Pu; Ardor = Ar; Otro = Ot. Presentación: Intermitente = inter; Constante = Cons)

H. SINTOMAS RELACIONADOS CON HIPOTENSION

[illegible]

I. SINTOMAS NEUROLÓGICOS

[illegible]

J. SINTOMAS HEMORRAGICOS

[illegible]

44. ¿Otro síntoma?							
--------------------	--	--	--	--	--	--	--

45. **En las últimas 24 h sus actividades habituales se han:** Mantenido normal=N; Disminuido=D; suspendido totalmente=S.

N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S	N	D	S
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

46. **En las últimas 24 horas ¿Durante el periodo de vigilia ha tenido que permanecer en cama?:**

Nada=N; <50% del tiempo=<; el 50% del tiempo=5; >50% del tiempo=>.

N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>	N	<	5	>
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

II. DATOS DE EXAMEN CLÍNICO

E. SIGNOS GENERALES

Fecha (Día y Mes)	__ __		__ __		__ __		__ __		__ __		__ __		__ __	
47. Peso (Kg)														
48. F. Respiratoria (R/mt)														
49. Temperatura axilar (°C)														
50. Fiebre	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
51. Deshidratación	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
52. Grado	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
	III	Na	III	Na	III	Na	III	Na	III	Na	III	Na	III	Na
53. Paciente irritable	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
54. Alteración de la conciencia	No	So	No	So	No	So	No	So	No	So	No	So	No	So
	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co	Est	Co
55. Eritema facial	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
56. Inyección conjuntival	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
57. Eritema Orofaringeo	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No

(Alteración de la conciencia: Somnolencia = So; Estupor = Es; Coma = Co)

F. SIGNOS CARDIOVASCULARES

Signo	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
58. Piel fría y pálida														
59. Cianosis peribucal														
60. Cianosis ungueal														
61. FC 30s antes														
62. FC 15s después														
63. PA decúbiteo supino Sistólica														
64. PA decúbiteo supino Diastólica														
65. PA supino Sistólica														
66. PA supino Diastólica														
67. Presión de pulso														
68. Presión Arterial Media														
69. Hipotensión	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
70. Hipotensión ortostática	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No

G. SIGNOS DE EXTRAVASACION DE PLASMA

77. Perímetro abdominal (cm)																					
Fecha (Día y Mes)	__ __			__ __			__ __			__ __			__ __			__ __			__ __		
Signos de Ascitis																					
78. Matidez Cambiante	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne
79. Onda ascitica	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne	si	no	ne
80. Hidrocele	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na	si	no	na
81. Edema M. inferiores	Si	No		Si	No		Si	No		Si	No		Si	No		Si	No		Si	No	
82. Grado	I	II		I	II		I	II		I	II		I	II		I	II		I	II	
	III	Na		III	Na		III	Na		III	Na		III	Na		III	Na		III	Na	

83. Proyección Hepática (cm)														
84. Hígado debajo RCD (cm)														
85. Hepatomegalia	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
86. Dolor abdominal	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
87. Localización sitio de > dolor 1-10		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA
88. Extensión del dolor 1-4, NA=999	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me	Sup	Me
	In	G	na	In	G	na	In	G	na	In	G	na	In	G

[illegible][illegible][illegible]

	Dosis/d	Vía	Dosis/d	Vía	Dosis/d	Vía	Dosis/d	Vía	Dosis/d	Vía	Dosis/d	Vía	Dosis/d	Vía

Localización del dolor abdominal: Utilice el siguiente gráfico para las preguntas 87 y 88.

1,2 y 3= Abdomen superior
4,5 y 6= Abdomen medio
7,8 y 9= Abdomen inferior

Señale en el gráfico la extensión de las Petequias (color rojo) y/o las equimosis (color azul).

CABEZA	9%
TRONCO	36%
Anterior	18%
Posterior	18%
EXTREMIDAD	
Superior	9%
Inferior	9%
PERINE	1%

VII. a.¿Cuántos días dejó de asistir al trabajo o al estudio por causa de la enfermedad? (# días hábiles)

b. fecha de regreso al estudio o al colegio **Día** **Mes** **Año**

ANEXO 3.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización

**Universidad Industrial de Santander – Universidad del Valle
COLCIENCIAS**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de que usted decida si va a participar en este estudio, es importante que Ud. entienda lo que se hará en él, de manera que Ud. tenga la información necesaria para tomar esa decisión. Este documento contiene información acerca del estudio; una vez Ud. entienda de lo que se trata el estudio, si quiere participar en él se le solicitará que firme este documento. Esto quiere decir que Ud. es libre de escoger si participa o no en el estudio.

Propósito del estudio: El dengue es una infección viral transmitida por los mosquitos que produce fiebre cuya severidad puede ser variable en cada individuo. Debido a que el diagnóstico específico de dengue requiere de la realización de unas pruebas de sangre especiales cuyos resultados se obtienen después de que el paciente ha pasado la etapa aguda de la enfermedad, es decir no son útiles para mejorar el manejo médico. El Grupo de Epidemiología Clínica, adscrito al Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander (CIE- UIS) está conduciendo un estudio para evaluar unos síntomas, hallazgos del examen físico y de laboratorio que permitan diagnosticar tempranamente y de forma clínica al Dengue.

Quiénes pueden participar: Aproximadamente 1300 personas mayores de 5 años, con fiebre de menos de 96 horas serán necesarias en el estudio. Ud. está siendo invitado a participar porque presenta estas condiciones. Ud. Deberá estar dispuesto a ser seguido durante la próxima semana para conocer la evolución de su enfermedad y el corroborar el diagnóstico de dengue. Si Ud. tiene historia de enfermedades tales como diabetes, cáncer, leucemia, VIH positivo o alguna enfermedad autoinmune como Artritis Reumatoidea, Ud. no puede participar en el estudio. En ese caso nosotros le aconsejaremos sobre dónde y qué tan pronto debe buscar asistencia médica.

Procedimientos del estudio

Una vez verifiquemos que Ud. es elegible para el estudio, nosotros le haremos algunas preguntas sobre la evolución de su enfermedad, como por ejemplo días de fiebre, síntomas y uso de medicamentos. Luego se le realizará un examen físico completo, que incluye una prueba de torniquete. Finalmente, se le tomará una muestra de sangre de 20 ml (4 cucharadas) en una vena de su antebrazo, con equipo nuevo, estéril y no reutilizable, a fin de evitar el riesgo de infección. La

muestra de sangre será usada para realizar un cuadro hemático, pruebas de coagulación, medir enzimas hepáticas y hacer el diagnóstico de la causa de su fiebre. Posteriormente, Ud. será valorado diariamente, al menos hasta el sexto día después del inicio de la fiebre o hasta que su condición clínica lo requiera. En el caso que sea hospitalizado este procedimiento se realizará por el equipo de salud del estudio en el sitio donde se encuentre. Además, se visitará en su domicilio para un último control 15 días después del inicio de la enfermedad y se tomará una última muestra de sangre, que será utilizada para confirmar la infección por dengue.

Confidencialidad

Toda la información obtenida será manejada por los investigadores protegiendo su privacidad; a Ud. se le asignará un código y su nombre será borrado de las bases de datos, sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre con su código. Los datos del estudio se presentarán en forma de promedios y porcentajes y Ud. no será identificado de forma individual en ningún caso.

Riesgos y beneficios

Los riesgos de este estudio incluyen que al tomar la muestra de sangre se produzca un ligero dolor, transitorio, con una probabilidad mínima de infección y algunas personas pueden desarrollar un morado o hematoma pequeño (pequeña cantidad de sangre debajo de la piel), que desaparece en una semana. Sin embargo, su participación en este estudio nos podrá ayudar a diagnosticar mejor y tempranamente el dengue y las complicaciones de este que pueden ocasionar hospitalización.

Costo y compensación

Ud. no recibirá pago alguno por su participación en el estudio, pero todas las valoraciones médicas realizadas y las pruebas sanguíneas serán gratuitas, al igual que las visitas domiciliarias hechas por el personal de salud del estudio.

Nosotros le daremos los resultados de su cuadro hemático pero no los datos de las pruebas enzimáticas, ni de coagulación porque no es claro que significado tienen valores altos o bajos de estos marcadores en Dengue. Tampoco el resultado de las pruebas de diagnóstico de la infección por que su realización es demorada.

Derecho a Rehusar o Abandonar el estudio

Ud. Debe saber que su participación en el estudio es totalmente voluntaria. En caso de no aceptar participar en él, la conducta de su médico y del equipo de salud no se modificará y se le brindará las mismas terapias ofrecidas a otros pacientes que tienen su misma condición. Aún después de aceptar participar Ud. tendrá el derecho de retirarse del estudio o de negarse a contestar una pregunta o de proveer una muestra de sangre en el momento que Ud. lo desee.

Preguntas

Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Además, si Ud. tiene alguna pregunta adicional acerca del estudio

más adelante, Ud. puede contactar al Dr. Luis Angel Villar Centeno (Investigador principal) o al médico Fredi Alexander Díaz Quijano (Coordinador del proyecto) en el teléfono 6345781 o 6344000 ext. 3204 - 3205. Si Ud. tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en este estudio, Ud. puede contactar al Comité de Ética en la Facultad de Salud de la UIS a los teléfonos 6456325 o 6343125.

Declaración del participante

Nosotros le entregaremos una copia de este documento. Al firmar este, Ud. está aceptando que entiende la información que se le ha dado y que está de acuerdo en participar como un sujeto de investigación en este estudio. Ud. está de acuerdo en:

- ☐ Si ☐ No Dejar que le tomen la presión arterial, peso, talla y le realicen un examen físico
- ☐ Si ☐ No Contestar a las preguntas de una entrevista verbal
- ☐ Si ☐ No Dar muestra de sangre
- ☐ Si ☐ No Permitir una visita domiciliaria para el último control médico

¿Acepta Ud. participar en este estudio voluntariamente? Si ☐ No ☐

Si Ud. ha aceptado participar, por favor escriba su nombre y firma. Si el paciente es un menor de edad (< de 18 años) deberá además firmar uno de los padres.

Nombre del participante: _____
 Cédula: _____
 Fecha _____ Firma del participante

Nombre del padre o madre: _____
 Cédula de ciudadanía: _____ Firma _____

Nombre del Testigo: _____ Relación: _____
 Cédula: _____
 Dirección: _____ Firma del participante

Nombre del Testigo: _____ Relación: _____
 Cédula: _____
 Dirección: _____ Firma del participante

Declaración del investigador

Yo certifico que le he explicado a esta persona esta investigación, y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del investigador: _____

Firma del investigador

ANEXO 4.**Carta de Aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de la Salud de la
Universidad Industrial de Santander (Colômbia)**

(12)

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

Bucaramanga, junio 27 de 2005

**FACULTAD DE SALUD
COMITÉ DE ÉTICA**

Título Proyecto: "VALIDACIÓN DE UNA DEFINICIÓN CLINICA DE DENGUE Y EVALUACIÓN DE SU UTILIDAD PARA IDENTIFICAR TEMPRANAMENTE LAS CONDICIONES ASOCIADAS A HOSPITALIZACIÓN".

Investigador principal:

LUIS ANGEL VILLAR CENTENO

El Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, en reunión del día de hoy, consideró este protocolo de investigación y se aprobó por cumplir con las normas vigentes.

FLOR DE MARÍA CÁCERES
Coordinadora (E) Comité de Ética
Facultad de Salud – UIS

Ciudad Universitaria - Carrera 27 calle 7
PBX: (7) 634 4800 - FAX: (7) 635 1848 - A.L. 879 - www.uis.edu.co
Bucaramanga - Colombia

TERMO DE RESPONSABILIDADE

Nós, Fredi Alexander Diaz Quijano e Eliseu Alves Waldman, garantimos o anonimato e a confidencialidade de todas as informações que constam da base de dados relativa ao projeto "Validación de una Definición Clínica de Dengue y Evaluación de su Utilidad para Identificar Tempranamente las Condiciones Asociadas a Hospitalización" a serem incluídos na pesquisa que resultará na Tese de doutorado "Formulação de Definições do Caso e Classificação da Gravidade da Dengue e suas Implicações no Aprimoramento da Vigilância e de Intervenções em Saúde Pública", a ser apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública, Área de Concentração: Epidemiologia.

Assumimos, também, a responsabilidade de divulgar os resultados da presente pesquisa aos setores interessados da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo além de publicações científicas da área e apresentação em eventos e/ou reuniões científicas.

Fredi Alexander Diaz Quijano

Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo, 18 de fevereiro de 2010

ANEXO 5

Modelo principal depois de adicionar as variáveis de idade, sexo e duração da doença ao ingresso.

Variável	OR (IC95%)	P>z
Leucócitos (/μL)		
>5000	1	
3501 – 5000	1,85 (1,21-2,82)	0,004
2001 – 3500	4,07 (2,67-6,19)	<0,001
≤2000	6,36 (3,24-12,49)	<0,001
Plaquetas (X10 ³ /μL)		
>180	1	
101– 180	2,02 (1,46-2,8)	<0,001
≤100	3,23 (2,1-4,98)	<0,001
Sintomas		
Exantema	1,77 (1,26-2,49)	0,001
Prurido	2,29 (1,63-3,21)	<0,001
Tosse e Rinorréia	0,57 (0,43-0,75)	<0,001
Sinais		
Hiperemia conjuntival	1,56 (1,18-2,07)	0,002
Dor ao palpar o abdômen	0,7 (0,52-0,92)	0,01
Idade	1,01 (1-1,01)	0,22
Sexo masculino	1,09 (0,82-1,45)	0,54
Tempo de doença*	1 (0,99-1)	0,43

* Tempo em horas desde o início da febre até o ingresso ao estudo.

ANEXO 6

Diagnóstico do Modelo

O modelo principal tinha 1.375 observações com 243 padrões de covarianza. Ao testar a bondade de ajuste, o estatístico de Pearson indicou que não houve diferenças entre os valores preditos e os observados ($p=0,32$).

Ao procurar as observações mais influentes, utilizou-se os delta de Beta de Pregibon (dBeta) que são análogos à distância Cook e medem a influência de cada indivíduo sobre os parâmetros estimados. Se teve como ponto de corte ≥ 1 para considerar uma observação como influente mas nenhuma obteve um valor tão alto. Os valores de leverage ($\hat{h}$) também estiveram inferiores a 1.

No caso dos estatísticos delta de chi quadrado (dX^2) e delta deviance, avaliou-se o modelo principal sem incluir as observações com valores superiores a 6 em qualquer destes estatísticos, as quais somaram 28

pacientes. Porém, o modelo resultante (com 1.347 indivíduos) foi similar ao modelo com a totalidade da amostra.

Modelo depois de excluir os 28 casos mais influentes com $dx^2 > 6$.

Variável	OR(IC95%)	Valor p
Leucócitos (/μL)		
>5000	1	
3501 – 5000	1,88 (1,21-2,91)	0,005
2001 – 3500	4,34 (2,82-6,68)	<0,001
≤2000	6,51 (3,3-12,86)	<0,001
Plaquetas (X10 ³ /μL)		
>180	1	
101– 180	1,99 (1,43-2,78)	<0,001
≤100	3,26 (2,12-5,01)	<0,001
Sintomas		
Exantema	1,81 (1,29-2,55)	0,001
Prurido	2,44 (1,73-3,43)	<0,001
Tosse e Rinorréia	0,55 (0,41-0,72)	<0,001
Sinais		
Hiperemia conjuntival	1,55 (1,17-2,05)	0,002
Dor ao palpar o abdômen	0,72 (0,54-0,96)	0,02

Fredi Alexander Diaz Quijano

Possui graduação em Medicina pela Universidad Industrial de Santander de Bucaramanga, Colômbia (2003) e mestrado em Epidemiología da mesma universidade (2007). Atualmente é doutorando do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sendo bolsista do programa PEC-PG da CAPES. Tem experiência na área de pesquisa clínica e epidemiologia do dengue.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 07/10/2010

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/7293505740799476>

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); Curso de Especialização em Vigilância Epidemiológica (1982); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da *School of Public Health of the Johns Hopkins University*, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e pós-graduação. Participa do corpo editorial de revistas científicas cujo escopo abrange os campos da Saúde Pública, Epidemiologia e Direito Sanitário. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente em temas relacionados à epidemiologia, vigilância e controle de doenças transmissíveis.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 22/06/2011

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>