

AILTON DOMICIO DA SILVA

**VIGILÂNCIA DE SÍNDROMES FEBRIS AGUDAS A PARTIR DE CASOS
SUSPEITOS DE DENGUE COM SOROLOGIA NÃO REAGENTE.**

Dissertação submetida à avaliação da banca examinadora como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria do Socorro Nantua Evangelista

Brasília – DF, 01 de julho de 2009.

Ficha Catológica

SILVA, Ailton Domicio

Vigilância de síndromes de febris agudas, a partir de casos suspeitos de dengue com sorologia não reagente./Ailton Domicio da Silva – Brasília:UnB, 2009.

134 f.

Orientadora: Maria do Socorro Nantua Evangelista

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

1. Vigilância
2. Síndromes
3. Dengue
4. Rubéola
5. Leptospirose
6. Hantavirose.

**VIGILÂNCIA DE SÍNDROMES FEBRIS AGUDAS A PARTIR DE CASOS SUSPEITOS DE
DENGUE COM SOROLOGIA NÃO REAGENTE.**

Dissertação submetida à avaliação da banca examinadora como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

PROF^a. DR^a. MARIA DO SOCORRO NANTUA EVANGELISTA

Orientadora – Universidade de Brasília

PROF^a. DR^a. ELISABETH CARMEN DUARTE

Universidade de Brasília

PROF. DR. JOÃO BOSCO SIQUEIRA JUNIOR

Universidade Federal de Goiás

PROF^a. DR^a. MARIA MARGARITA URDANETA GUTIERREZ - Suplente

Universidade de Brasília

Brasília – DF, 01 de julho de 2009.

Dedico este trabalho aos meus pais
(*in memoriam*), por tudo o que eles
representam em minha vida.

Aos meus irmãos por
compreenderem meu distanciamento.

Em especial, a minha esposa, meu
amor e inspiração, pelo incentivo,
tolerância e compreensão.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida, por me agraciar com a sabedoria, perseverança e vontade de vencer.

À minha orientadora, professora doutora Maria do Socorro Nantua Evangelista, pelo precioso tempo dispensado, pela paciência e estímulo, desde os tempos da graduação.

À Disney Antezana, Diva Arruda Castelo Branco, Rosa Nanci, Dalva Nagamine, pelo incentivo pessoal e institucional.

Ao Dr. Eduardo Guerra, à época Coordenador-Geral da CGLAB/SVS/MS, pelo apoio institucional no fornecimento de kits sorológicos.

Ao Marconi, do LACEN-DF, por ter colaborado institucionalmente na fase de coleta de material biológico.

À Suely, Sebastião e João Afonso, pelo apoio na realização de entrevistas e coletas de material sorológico.

À Graziela e demais membros do Núcleo de Virologia do LACEN-DF, por não medirem esforços no processamento das amostras sorológicas.

À Rosângela Machado, técnica da CGLAB, por apoiar e intermediar o processamento das amostras no Instituto Adolfo Lutz.

À Ivani Bisordi e equipe do Núcleo de Virologia do Instituto Adolfo Lutz/SP, pelo processamento das amostras sorológicas.

Ao Dr. Pedro Luiz Tauil, que na fase de pré-projeto mostrou possíveis horizontes a serem pesquisados e se dispôs a ler e contribuir com novas ideias.

Aos demais colegas da DIVEP, pelo apoio e carinho durante todo o processo da pesquisa.

Em especial, à Simone Boçon, pelo carinho, incentivo e ajuda em todos os momentos que precisei e,

À Adelson Guimarães Costa, por ter sido um amigo que contribuiu com idéias brilhantes e nunca me disse, espere, nos momentos que eu mais precisei.

Às pessoas que se dispuseram a participar do estudo, contribuindo de forma contundente com a pesquisa científica no Distrito Federal

RESUMO

No Distrito Federal, entre 2001 a 2006 quase 70,0% dos casos suspeitos de dengue não se confirmaram esta enfermidade e permaneceram sem elucidação diagnóstica. Frente a essa problemática, o estudo visou ampliar a vigilância das síndromes febris agudas (SFA) dentre os casos suspeitos de dengue com sorologia não-reagente. Estudo descritivo composto por 144 pessoas residentes no DF, entre janeiro a maio de 2008. Procedeu-se a coleta de sorologia na convalescença para pesquisa de IgM para dengue, quando não confirmado, pesquisou-se anticorpos para rubéola, leptospirose e hantavirose, seletivamente. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da SES-DF, sob parecer nº 215/2007. A incidência encontrada foi de 27,1%. Para dengue a proporção de positividade observada foi de 11,8%, rubéola 4,0% e leptospirose, 14,1%. Não houve confirmação de hantavirose. Na comparação da dengue, rubéola e leptospirose com a raça/cor ($p=0,0351$) e escolaridade ($p=0,0096$) observaram-se diferença estatística. Quando comparado sintoma de dispnéia na dengue e leptospirose ($p=0,0124$), dengue e rubéola com exantema/petéquias ($p=0,0007$) observaram-se associação estatística. A execução de atividade em terreno baldio entre casos diagnosticados de leptospirose apresentou um risco relativo de 3,75 vezes ($p=0,0135$). A dengue esteve presente em 34,5% das Regiões Administrativas, a rubéola em 17,1% e a leptospirose, 37,9%. Cerca de 85,0% das enfermidades ocorreram no primeiro trimestre, período chuvoso no DF. Os achados desta casuística referentes a dengue, a rubéola e a leptospirose representaram um percentual de 3,5%, 6,9% e 170,0%, respectivamente, em relação aos totais de casos confirmados existentes no SINAN/DF, no mesmo período da pesquisa. A vigilância de SFA envolvendo suspeitos de dengue foi importante na elucidação de outras doenças fortalecendo a vigilância epidemiológica.

Palavras - chaves: Síndromes. Dengue. Rubéola. Leptospirose. Hantavirose.

ABSTRACT

In the Federal District from 2001 to 2006, almost 70.0% of suspected cases of dengue fever have not confirmed this disease and remain without diagnosis. Due to this problem, the study aimed to expand the surveillance of acute febrile syndrome (AFS) among the suspected cases of dengue fever with serology nonreactive. The descriptive study was composed of 144 persons residing in the DF, from January to May 2008. The serology for IgM to dengue fever was collected in the convalescent persons; cases not confirmed were investigated for antibodies to rubella, leptospirosis and hantavirus, selectively. The study was approved by the Committee of Ethics in Research of the SES-DF, in the opinion No. 215/2007. The incidence found was 27.1%. The proportion of dengue fever was 11.8%, rubella 4.0%, and leptospirosis 14.1%. There was no confirmation of hantavirus infection. In the comparison of dengue fever, rubella and leptospirosis with race / color ($p = 0.0351$) and education ($p = 0.0096$) a statistical difference was observed. Compared symptom of dyspnea in dengue fever and leptospirosis ($p = 0.0124$), dengue fever and rubella with rash / petechiae ($p = 0.0007$), a statistical association was observed too. The implementation of activity in a vacant lot between diagnosed cases of leptospirosis had a relative risk of 3.75 times ($p = 0.0135$). Dengue fever was present in 34.5% of administrative regions, rubella in 17.1% and leptospirosis in 37.9%. About 85.0% of illnesses occurred during the first quarter, rainy season in the FD. The findings of this case related to dengue fever, leptospirosis and rubella represent a percentage of 3.5%, 6.9% and 170.0% respectively compared to the total of confirmed cases registered in SINAN / DF, during the same period of search. The monitoring of AFS involving suspected cases of dengue fever was important in the elucidation of other diseases and strengthened the epidemiological surveillance.

Key words: Syndromes. Dengue Fever. Rubella. Leptospirosis. Hantaviriosis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Percentuais de sinais e sintomas em doentes com dengue. DF, janeiro a maio de 2008. 65
- Figura 2 – Percentual de sinais e sintomas em doentes com rubéola. DF, janeiro a maio de 2008. 66
- Figura 3 – Percentual de sinais e sintomas em doentes com leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008. 67
- Figura 4 – Percentual de sinais e sintomas em doentes com DFI. DF, janeiro a maio de 2008. 68
- Figura 5 – Frequência de casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo o mês de início dos sintomas confirmados na pesquisa. DF, 2008. 70
- Figura 6 – Incidências de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo o mês de início dos sintomas, identificados na pesquisa. DF, janeiro a maio de 2008 71
- Figura 7 – Comparação das incidências de dengue identificadas na pesquisa com as incidências verificadas no SINAN/SES, segundo o mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008. 72
- Figura 8 – Comparação das incidências de rubéola identificadas na pesquisa com as incidências verificadas no SINAN/SES, segundo o mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008. 73
- Figura 9 – Comparação das incidências de leptospirose identificadas na pesquisa com as incidências verificadas no SINAN/SES, segundo o mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008. 74

Figura 10 – Proporção de positividade de dengue, rubéola e leptospirose na pesquisa, por mês e início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.....75

Figura 11 – Proporção de positividade de dengue, de rubéola e de leptospirose verificadas no SINAN/SES, por mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos reagentes de dengue, rubéola e leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.	57
Tabela 2 – Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo o sexo. DF, janeiro a maio de 2008.	59
Tabela 3– Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a faixa etária. DF, janeiro a maio de 2008.	60
Tabela 4– Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a raça/cor. DF, janeiro a maio de 2008.	61
Tabela 5– Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a escolaridade, em residentes do Distrito Federal, no período de janeiro a maio de 2008. DF, 2008... ..	62
Tabela 6– Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo as manifestações clínicas. DF, janeiro a maio de 2008.	64
Tabela 7– Análises das exposições dos pacientes com leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.	69
Tabela 8– Número e percentual de positividade de dengue, rubéola e leptospirose na pesquisa, em relação ao total de casos confirmados no SINAN/SES. DF, janeiro a maio de 2008.	78

ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C	Antes de Cristo
BA	Bahia
CDC	Centro de Controle de Doenças e Prevenção
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
DEN	Vírus da Dengue
DF	Distrito Federal
DFI.....	Doença Febril Aguda Indiferenciada
EIE	Ensaio Imunoenzimático
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
IC	Intervalo de Confiança
IH	Inibição por Hemaglutinação
MAT	Teste de Aglutinação Microscópica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAHO	Pan American Health Organization
RNA	Ácido Ribonucleico
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome

SFA.....	Síndrome Febril Aguda
SPH	Síndrome Pulmonar por Hantavirus
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SP	São Paulo
FHSR	Febre Hemorrágica com Síndrome Renal
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

I.	ESTADO DA ARTE	16
1.1	EVOLUÇÃO CONCEITUAL E OPERACIONAL DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA 16	
1.2	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA BASEADA EM SÍNDROMES.....	22
1.3	EXPERIÊNCIAS EM VIGILÂNCIA DE SÍNDROMES FEBRIS AGUDAS	25
1.4	ASPECTOS GERAIS DA DENGUE.....	26
1.5	BREVE HISTÓRICO SOBRE A DENGUE.....	28
1.6	CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE APÓS A II GUERRA MUNDIAL	30
1.7	PADRÃO EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE, RUBÉOLA, LEPTOSPIROSE E HANTAVIROSE NO DISTRITO FEDERAL.....	32
1.7.1	EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE	32
1.7.2	EPIDEMIOLOGIA DA RUBÉOLA	33
1.7.3	EPIDEMIOLOGIA DA LEPTOSPIROSE	34
1.7.4	EPIDEMIOLOGIA DA HANTAVIROSE.....	35
1.8	ALGUMAS DOENÇAS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DENGUE.....	36
1.8.1	RUBÉOLA	36
1.8.2	LEPTOSPIROSE.....	37
1.8.3	HANTAVIROSE.....	39
1.9	TESTES DIAGNÓSTICOS PARA A VIGILÂNCIA LABORATORIAL.....	41
1.9.1	TESTES DIAGNÓSTICOS PARA DENGUE.....	41
1.9.2	TESTES DIAGNÓSTICOS PARA RUBÉOLA.....	43
1.9.3	TESTES DIAGNÓSTICOS PARA LEPTOSPIROSE.....	44
1.9.4	TESTES DIAGNÓSTICOS PARA HANTAVIROSE.....	45
II.	JUSTIFICATIVA.....	47
III.	OBJETIVOS.....	49
3.1	OBJETIVO GERAL.....	49
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
IV.	MATERIAL E MÉTODOS.....	50

4.1	ÁREA DE ESTUDO	50
4.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO	51
4.3	AMOSTRA DO ESTUDO.....	51
4.4	CRITÉRIO DE INCLUSÃO	52
4.5	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	52
4.6	DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO.....	52
4.7	ANÁLISE DOS DADOS	55
4.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	56
V.	RESULTADOS	57
VI.	DISCUSSÃO.....	79
VII.	CONCLUSÕES.....	95
VIII.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
IX.	REFERÊNCIAS.....	99
X.	APÊNDICES.....	116
10.1	APÊNDICE 01 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	116
10.2	APÊNDICE 02 QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	118
10.3	APÊNDICE 03 MANUSCRITO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	121

I. ESTADO DA ARTE

1.1 EVOLUÇÃO CONCEITUAL E OPERACIONAL DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

O conceito de vigilância epidemiológica reflete uma trajetória marcada, sobretudo, por duas perspectivas de abordagem.

De acordo com Romero (1981 *apud* Waldman, 1998), essa duplicidade de conceituação fundamenta-se nos dois modelos utilizados universalmente e reconhecidos no âmbito da saúde pública: um clássico, centrado no isolamento e na quarentena; e outro orientado para a vigilância.

Na abordagem clássica utilizada no início da Idade Média, o emprego do isolamento consistiu em impedir o contato entre o doente e os indivíduos sadios, enquanto a quarentena objetivou segregar pessoas que poderiam vir a manifestar a doença devido a contato com pessoas doentes. Por sua vez, a inserção da vigilância resumiu-se em ações voltadas para a observação de contatos de doentes portadores de enfermidades infecciosas transmissíveis, a partir da necessidade de interferência do Estado, para minimizar os danos ocasionados por essas enfermidades, com vistas a manter as relações de comércio internacional dos centros urbanos no final da Idade Média (WALDMAN, 1991).

No Século XIX, o conceito moderno de vigilância foi atribuído a William Farr em 1839-1879, por seus esforços na coleta de dados estatísticos vitais, avaliação e elaboração de relatórios para as autoridades de saúde, quando exerceu o cargo de Superintendente do Departamento de Estatística do Registro Geral da Inglaterra (THACKER & BERKELMAN, 1988).

Outra importante contribuição para a vigilância ocorreu em 1878, nos Estados Unidos da América, após a autorização do Congresso Nacional para a criação do Serviço de Saúde Pública, que tinha a atribuição de coletar e registrar dados de morbidade por cólera, varíola, peste e febre amarela em diplomatas americanos que regressaram de outros países, a fim de instituir a quarentena e prevenir a dispersão dessas doenças no país. Um ano após a criação do Serviço de Saúde Pública realizou-se a primeira publicação dos registros obtidos dessas doenças (THACKER & BERKELMAN, 1988; CDC, 2009).

A partir 1912, o Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos em conjunto com as autoridades de saúde de estados e territórios, passaram a recomendar a comunicação imediata de cinco doenças infecciosas e notificação mensal por carta de outras dez doenças, estabelecendo um fluxo de informações periódico (THACKER & BERKELMAN, 1988; CDC, 2009).

No ano de 1946, foi criado nos Estados Unidos da América, o *Program Communicable Disease Center*, hoje denominado *Center for Disease Control and Prevention – CDC* (SILVA & VIEIRA-DA-SILVA, 2008). A partir desse programa, Langmuir ampliou o entendimento de vigilância ao deslocar o foco da busca de casos nos contatos de indivíduos doentes, introduzindo a investigação para o acompanhamento sistemático de doenças na comunidade, com a intenção de melhorar as medidas de controle (LANGMUIR, 1971).

Merece ainda comentários, a importante contribuição das experiências exitosas do Programa de Erradicação da Malária empreendido pelo CDC e pelo Departamento de Estado de Saúde dos Estados Unidos da América em 1946, para o aperfeiçoamento da vigilância. Esse programa tinha como objetivo impedir a transmissão da malária de forma endêmica no país, por conta do regresso dos veteranos da II Guerra Mundial. Outros acontecimentos que fortaleceram a vigilância foi o advento da poliomielite causada pela vacina Salk em 1955, que exigiu uma ampla investigação de casos e de contatos e envolveu o âmbito federal, estadual e local; além do sucesso do programa global de vacinação para erradicação da varíola que também permitiu mostrar o valor das práticas de vigilância (THACKER & BERKELMAN, 1988).

De acordo com FOSSAERT *et al.* (1974), Alexander Langmuir, em 1962, propôs a incorporação de novos atributos à vigilância, permitindo uma compreensão mais abrangente do entendimento das prática da vigilância, entendida como:

“La observación activa y permanente de la distribución y tendencias de la incidencia mediante la recolección sistemática, la consolidación y la evaluación de informes de morbilidad y mortalidad, así como de otros datos relevantes. Intrínseca al concepto es la distribución de los datos básicos y su interpretación, a todos los que han contribuido y a todos aquellos que necesitan conocerlos. El concepto, sin embargo, no abarca la responsabilidad directa de las actividades de control. Esta tradicionalmente ha correspondido y corresponde a las autoridades de salud locales y de los estados.”

Em 1964, RASKA (1964 *apud* WALDMAN, 1991), adjectiva o termo vigilância acrescentando a expressão epidemiológica e, posteriormente, adotada internacionalmente na denominação dos serviços de vigilância epidemiológica.

FOSSAERT *et al.* (1973), à luz das definições em voga no início da década de 1970, conceituou a vigilância de forma que melhor se aplicasse aos fins operacionais da vigilância epidemiológica, ao compreendê-la como:

“El conjunto de actividades que permite reunir la información indispensable para conocer en todo momento la conducta o historia natural de la enfermedad, detectar o prever cualquier cambio que puede ocurrir por alteraciones en los factores condicionantes con el fin de recomendar oportunamente, sobre bases firmes, la medidas indicadas, eficientes, que con lleven a la prevención y control de la enfermedad.”

No Brasil, o modelo de vigilância epidemiológica organizado a partir da década de 1970, fundamentou-se nos conceitos existentes nesse período, nos conhecimentos científicos internacionais e no sucesso das intervenções campanhistas que estiveram voltadas para os programas de eliminação e/ou erradicação de doenças imunopreveníveis (BRASIL, 2005a).

A experiência exitosa da campanha de erradicação da varíola e a necessidade de uma vigilância efetiva, após a vacinação em massa contra esta

enfermidade foi determinante para a organização do serviço de vigilância epidemiológica no Brasil. Essa conquista se concretizou por meio da Lei nº 6529 de 30 de outubro de 1975 e o Decreto Lei nº 78.231 de 12 de agosto de 1976 que criou o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), estabeleceu suas ações, instituiu o programa nacional de imunizações, as normas orientadoras da notificação compulsória e a obrigatoriedade da notificação a todos os profissionais de saúde (BRASL, 1975).

Posteriormente, o SNVE instituiu nos Estados as Unidades de Vigilância Epidemiológica (UVE), que tinham por finalidade garantir a notificação semanal de doenças e a investigação imediata, para a execução de medidas de controle (JUAREZ, 1975).

Em 1977, o Ministério da Saúde criou o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SNLSP), que venho dar o suporte laboratorial necessário ao SNVE (BRASIL, 1977).

A criação do Sistema Único de Saúde (SUS), em 1988, foi um marco de importância imensurável para o SNVE, ao definir a vigilância epidemiológica no arcabouço jurídico-legal, estabelecendo as competências em todos os níveis da organização do Estado e conceituando-a como:

“Um conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças e agravos” (BRASIL, 2003a).

Dessa forma, consolidaram-se as bases legais para uma vigilância entendida como inteligência epidemiológica associada ao atributo de prevenção e controle de doenças e agravos. Esse avanço permitiu as condições para a criação em 1990 do Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI); um centro de excelência que contribuiu para a formação de profissionais epidemiologistas no âmbito do SUS (BARRETO, 2002).

Outro grande avanço para a vigilância epidemiológica brasileira deu-se com a criação do Teto Financeiro de Epidemiologia e Controle das Doenças (TFCD), por meio da Portaria Ministerial nº 1.399 de 15 de dezembro de 1999, depois atualizada pela Portaria Ministerial nº 1.172 de 15 de junho de 2004 estabelecendo o Teto Financeiro de Vigilância em Saúde (TFVS). A referida portaria definiu, além do financiamento da vigilância epidemiológica, a competência das três esferas de governo, a programação pactuada integrada de ações de epidemiologia e controle de doenças, seu acompanhamento sistemático e os critérios de certificação para a gestão estadual e municipal das ações de epidemiologia e controle de doenças (BRASIL, 2003a; BRASIL, 2004).

A partir da década de 1990, surgiu uma nova abordagem conceitual que foi discutida no âmbito internacional: a de vigilância em saúde pública, principalmente quanto ao objeto dessa vigilância (SILVA JR, 2004).

Como produto das discussões, a OMS conceituou vigilância em saúde pública como sendo:

“Surveillance is the process of systematic collection, collation and analysis of data with prompt dissemination to those who need to now, for relevant action to be taken. A well functioning disease surveillance system provides information for planning, implementation, monitoring and evaluation of public health intervention programmes. Surveillance for communicable disease is a part of public health surveillance, which in turn is a part of the wider health information system” (WHO, 2001).

Essa lógica conceitual adotada pela OMS norteou a mudança de paradigma no Brasil, que venho a se concretizar a partir de 2003, com a extinção do CENEPI e criação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O CENEPI executou o trabalho de inteligência epidemiológica e de apoio ao controle de doenças e, passou essa atribuição para SVS que incorporou ainda, a vigilância de doenças de agravos não transmissíveis e seus fatores de risco; a vigilância ambiental em saúde e a vigilância da situação de saúde (BRASIL, 2003b).

No contexto atual e considerando as trajetórias da vigilância epidemiológica, fica evidente que a cada momento novos desafios são apresentados. Dentre estes, pode-se mencionar no campo das doenças transmissíveis, o aparecimento das doenças emergentes e reemergentes que impõem uma nova concepção das práticas e organização da vigilância epidemiológica, passando por seu aprimoramento, pelo envolvimento multiprofissional dos profissionais da assistência, pelo fortalecimento da rede de laboratório de saúde pública, da vigilância ambiental em saúde e desenvolvimento da capacidade de resposta às emergências epidemiológicas (LUNA, 2002).

1.2 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA BASEADA EM SÍNDROMES

Um sistema de vigilância epidemiológica que seja capaz de responder prontamente às exigências impostas pela complexidade e dinamicidade dos eventos biológicos deve ter entre outras características, a capacidade de detectar prontamente mudanças epidemiológicas e adaptar-se a novas conjunturas. Nesse sentido, a vigilância epidemiológica vem sofrendo transformações desde a década de 1960, o que tem permitido dar respostas favoráveis frente aos acontecimentos.

A partir de meados da década de 1960, a Organização Mundial de Saúde (OMS) instituiu a Unidade de Vigilância Epidemiológica na estrutura organizacional da Divisão de Doenças Transmissíveis (THACKER; BERKELMAN, 1988).

Ainda no ano de 1969, foi elaborado o primeiro Regulamento Sanitário Internacional (RSI), que instituiu a obrigatoriedade da notificação internacional de doenças infecciosas passíveis de quarentena. Esse regulamento sofreu alterações, como aconteceu em 1973, em relação a medidas de controle da cólera e no ano de 1981, no que se refere à exclusão da notificação internacional da varíola (OMS, 2008).

Em 1998, a OMS propôs uma nova prática de vigilância internacional ao fomentar um sistema de vigilância de doenças de notificação compulsória internacional, baseado em síndromes (TROYES *et al.* 2006).

Na América Latina, esse movimento foi desencadeado pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) ao promoveu três encontros entre os anos de 1998 e 2000, envolvendo os países da Região Amazônica e do Cone Sul. Nesses encontros discutiu-se o fortalecimento da vigilância sindrômica de doenças infecciosas, prioritariamente, a vigilância das síndromes neurológicas infecciosas e as síndromes entéricas. Outro avanço ratificado envolveu a vigilância das síndromes infecciosas como a malária, a dengue, a hepatite viral, a febre amarela, a

leptospirose e a influenza, com importante integração da vigilância epidemiológica à vigilância laboratorial (PAHO, 2000).

Essa prática de vigilância também foi abarcada pelos Estados Unidos da América, a partir de 2001, e voltou-se inicialmente, para a identificação de doenças potencialmente relacionadas a ataques bioterroristas, como o *anthrax* e a síndrome aguda respiratória severa – SARS (DEMBEK *et al.* 2004).

A estratégia de operacionalização da vigilância sindrômica nesse país obteve investimentos vultosos em sistema de informações, tendo como exemplo o *BioSense System*, desenvolvido pelo CDC e voltado para detectar oportunamente sintomas inespecíficos que pudessem relacionar-se com a inalação de anthrax. As principais fontes de dados desse sistema de informações são os registros oriundos de atendimentos ambulatoriais, prescrições médicas e dados laboratoriais (BUCKERIDGE *et al.* 2006).

Os hospitais norte americanos também têm utilizado a vigilância sindrômica ativa e passiva no momento da admissão dos pacientes (BUEHLER *et al.* 2003; DEMBEK *et al.* 2004). Essa vigilância está voltada para a identificação de forma imediata de ocorrência pneumonias, doença respiratória aguda, doenças neurológicas, febre indiferenciada, doenças gastrointestinais, *anthrax*, (DEMBEK *et al.* 2004), SARS, febre do Oeste do Nilo, Influenza, dentre outras (CDC, 2003).

Outra experiência nos Estados Unidos da América ocorreu em Nova York, com a implantação pelo *The New York City Department of Health and Mental Hygiene*, de um sistema de vigilância sindrômica para monitorar e detectar precocemente a ocorrência de surtos, tendo como base as manifestações clínicas respiratórias, a febre, a diarreia e os vômitos (HEFFERNAN, 2004).

Atualmente, a dinâmica imposta pelo mundo globalizado, sob as ameaças do terrorismo internacional por substâncias químicas e biológicas, da emergência e re-emergência das doenças infecciosas, vem impondo à vigilância um controle mais acurado da situação de saúde dos países. Nesse contexto, para fazer frente a essa

nova perspectiva internacional, a OMS revisou o RSI. (BRASIL, 2005; BAKER & FIDLER, 2006), alterando a sua finalidade:

“prevenir a propagação internacional de doenças, proteger contra esta propagação, controlar e oferecer uma resposta de saúde pública proporcionada e restringida aos riscos para a saúde pública e evitando, ao mesmo tempo, as interferências desnecessárias no tráfego e comércio internacionais. (OMS, 2008).

Para atender esses novos objetivos do RSI (2005), os países membros estão se preparando na perspectiva de um sistema de vigilância funcional, efetivo e capaz de detectar, investigar e responder às emergências de saúde pública de interesse nacional e internacional oportunamente (WHO, 2004).

A organização da vigilância sindrômica pode contribuir para melhorar a capacidade de resposta dos serviços de vigilância epidemiológica, conforme as experiências já descritas na América Latina (SANDERS *et al.* 1999; BRUCE *et al.* 2005; TROYES *et al.* 2006; SOUZA *et al.* 2007), na América do Norte (BUEHLER *et al.* 2003; CDC, 2003; DEMBEK *et al.* 2004; HEFFERNAN, 2004) e na Ásia (AFIFI *et al.* 2005; PHUONG *et al.* 2006), favorecendo a detecção de enfermidades, incrementando a notificação de patologias, assim como otimizando as medidas preventivas e de controle frente aos eventos.

1.3 EXPERIÊNCIAS EM VIGILÂNCIA DE SÍNDROMES FEBRIS AGUDAS

As experiências de operacionalização da vigilância sindrômica foram testadas em alguns países com resultados exitosos. Em 2001 no Vietnã, Phuong *et al.* (2006), após a investigação de pacientes com doença febril aguda indiferenciada, constataram que parte das patologias analisadas eram casos de dengue. Em estudo realizado no Egito nos anos de 1999 a 2003, Afifi *et al.* (2005) identificaram infecções de salmonelose e brucelose, após a implantação da vigilância sindrômica em hospitais. Sanders *et al.* (1999) e Bruce *et al.* (2005), realizaram estudos em Porto Rico, entre 1995 e 1997, utilizando casos com suspeita de dengue, chegaram ao diagnóstico de leptospirose. Outro estudo realizado por Levett *et al.* (2000) em Barbados nos anos de 1995 a 1997, também detectaram leptospirose entre os casos de suspeita de dengue. Souza *et al.* (2007) investigaram casos de pacientes atendidos em Mato Grosso do Sul com manifestações clínicas de dengue e hepatite viral, cujos resultados apontaram tratar-se de leptospirose.

Em 1998, por sua vez, na Venezuela, León *et al.* (2004), estudaram a etiologia de doenças febris agudas exantemáticas e encontraram casos de dengue e rubéola, entre outras doenças com apresentação clínica de *rash* cutâneo. Outro estudo conduzido por Bustos *et al.* (1990), no ano de 1984, em Yucatán, - México, utilizando casos com suspeita de dengue, detectou e confirmaram infecções ocasionadas pelo vírus da rubéola. Ainda na Venezuela, Valero & Maldonado (2006), ao proceder a um estudo com pacientes com suspeita de dengue, no período de 1998 a 2001, concluíram tratar-se de rubéola. No Brasil, Figueiredo *et al.* (2004), implantaram a vigilância de síndrome febril aguda indiferenciada, na cidade de Manaus nos anos de 1998 e 1999, estabelecendo diagnósticos de dengue, de rubéola, de sarampo, de parvovirose e de infecções pelos vírus oropouche e mayaro.

1.4 ASPECTOS GERAIS DA DENGUE

A dengue é uma doença viral aguda, que pode apresentar-se de forma inaparente, moderada, dengue clássica e febre hemorrágica da dengue (FHD) (RIGAU-PÉREZ *et al.* 1998; McBRIDE; BRELEFELDT-OHMANN, 2000; BRASIL, 2005a).

A dengue clássica manifesta-se por febre, cefaléia, mialgia, prostração, anorexia, astenia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos e exantema. A FHD apresenta a mesma sintomatologia da dengue clássica, acompanhada de manifestações hemorrágicas e derrame pleural (RIGAU-PÉREZ *et al.* 1998; VAUGHN *et al.* 2000; PHUONG *et al.* 2004).

O agente etiológico responsável pela enfermidade é o vírus da dengue que possui quatro sorotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4), antigenicamente distintos. A infecção com um sorotipo fornece imunidade permanente para aquele sorotipo, mas não para os sorotipos heterólogos (OPAS, 1995; RIGAU-PÉREZ *et al.* 1998; McBRIDE; BRELEFELDT-OHAMANN *et al.* 2002; GUSMÁN; KOURI 2002; MESSER *et al.* 2002).

O vírus da dengue pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, que possui quase 70 vírus. (MONATH, 1994; GUBLER, 1995; RIGAU-PÉREZ *et al.* 1998; WHITE, 1999). Seu genoma é RNA, composto por três proteínas estruturais (capsídeo C, membrana M, envelope de glicoproteínas E), sete proteínas não-estruturais, NS1, NS2a, NS3, NS4a NS4b e NS5 e mede 11 Kb de comprimento (GUSMÁN; KOURI, 2002).

A transmissão do vírus da dengue ocorre por meio da picada da fêmea do *Aedes aegypti* infectada (KUBOTA *et al.* 2003; CALISHER, 2005). Essa transmissão ocorre principalmente em áreas urbanas, dada a adaptação desse vetor às habitações humanas, passando a ter hábitos domésticos e ser predominantemente antropofílico (RIGAU-PÉREZ *et al.* 1998; TAUIL, 2001; GUSMÁN; KOURI, 2002).

Em algumas regiões da Ásia, o *Aedes albopictus* e o *Aedes polynesienses* estão também envolvidos na manutenção da transmissão do vírus da dengue no meio urbano (RIGAU-PÉREZ *et al.* 1998; GUSMÁN; KOURI, 2002).

1.5 BREVE HISTÓRICO SOBRE A DENGUE

As civilizações antigas já faziam referência à dengue. De acordo com Halstead (1998), a Enciclopédia Chinesa da Dinastia Chin (265 – 420 a.C) mencionou a ocorrência de uma doença transmitida por inseto, associada à água e, Gubler, (1997; 1998), citando a Enciclopédia Médica Chinesa (992 a.C), encontrou uma doença caracterizada por febre, exantema, dor ocular, artralgias, mialgias e manifestações hemorrágicas semelhante à dengue.

Segundo a OPAS, os primeiros casos suspeitos de dengue reconhecidos oficialmente na história da humanidade, ocorreram em 1635 na Martinica e Guadalupe e, em 1780, na Filadélfia, Estados Unidos, quando o médico Benjamin Rush descreveu a doença (PAHO, 2001).

Todavia, Gubler (1995) e Rigau-Pérez *et al.* (1998), relataram que as primeiras epidemias de dengue ocorreram na Ásia, África e América do Norte, nos anos de 1779 e 1780. Segundo Pons (1960 *apud* Torrez, 2005) a epidemia teve origem na Ilha de Java em 1779, enquanto outros autores reportaram-se ao ano de 1784, data de registro de uma epidemia ocorrida na Europa, denominada de “quenturas benignas de Sevilha”. Nas Américas, a primeira referência de epidemia da doença, remonta ao ano de 1818, no Peru, com a ocorrência de cinqüenta mil casos (PAHO, 2001).

Ainda de acordo com Halstead (1998), nos anos de 1827 e 1828, na América Central, os escravos africanos foram acometidos por uma doença manifestada por febre, artralgia e exantema, a qual foi denominada de *dinga* ou *dynenga*, expressões homônimas de *swahili* “*ki denga pepo*” que, significava um ataque repentino provocado por espírito maléfico. Coincidentemente, nesse período, registrou-se a primeira pandemia de dengue que se iniciou a partir das Ilhas Virgens, estendendo-se ao oeste de Cuba, Jamaica, México, Estados Unidos, Venezuela e Colômbia (PAHO, 2001; HALSTEAD, 2006).

Em relação ao Brasil, há referência de transmissão de dengue em 1845 no Rio de Janeiro que culminou com a primeira epidemia ocorrida no país entre

os anos de 1846 e 1848. Outras epidemias foram registradas entre 1851 e 1853 e em 1917, no Estado de São Paulo, bem como em 1923, em Niterói – Rio de Janeiro (PAHO, 2001; BRASIL, 2005a).

1.6 CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE APÓS A II GUERRA MUNDIAL

Capítulo 1 Segundo Gubler (1995), a dengue é uma das mais importantes doenças virais que afeta o ser humano. De acordo com o autor, cerca de 2,5 bilhões de pessoas viviam em áreas de risco de transmissão da dengue, sendo que a cada ano, ocorriam 10 milhões de casos no mundo a partir da segunda metade do século vinte. Todavia, segundo as estimativas da OMS, a incidência de dengue alcançou 50 milhões de infecções por ano (WHO, 2002). Para Kubota (2003), esse cenário colocou a dengue como um dos maiores desafios para as autoridades de saúde pública, uma vez que o aumento do número de casos a cada ano, conforme LUPI (2007) elevou o problema, particularmente, nos países tropicais e subtropicais.

De acordo com Gubler (1995) e Halstead (2006), a II Grande Guerra Mundial estabeleceu um divisor de águas em relação à dengue. Para esses autores, a destruição de cidades no continente asiático favoreceu a multiplicação de criadouros do *Aedes aegypti*, culminando com a disseminação do vírus da dengue por toda Ásia e Bacia do Pacífico. Como consequência desse evento, houve uma significativa alteração do cenário epidemiológico, já que, para Rigau-Pérez et al. (1998), a guerra facilitou a co-circulação de vários sorotipos do vírus da dengue, favorecendo a primeira epidemia de Febre Hemorrágica da Dengue, em 1953, restrita àquela localidade até a década de 1970. A partir de então, expandiu-se para o Oeste da Índia, o Paquistão, o Sirilanka e as Ilhas Maldivias. Na década de 1980, atingiu o Oeste da China, o Taiti, o Caribe, a Venezuela e o Brasil (GUBLER, 1995; RIGAU-PÉREZ et al. 1998; SOLOMON; MALLEWA, 2001).

Atualmente, a dengue e a FHD são endêmicas em mais de 100 países membros da OMS, excetuando-se a região européia, tendo maior incidência no Sudeste da Ásia, no Oeste do Pacífico e nas Américas (WHO, 2002).

Estudo epidemiológico realizado pela OMS avaliou o panorama da dengue no período de 1950 a 1980 e constatou o registro de 1.547.760 ocorrências no mundo, o que representou uma média anual de 61.910 casos. Nos cinco anos

posteriores a essa análise (1981 a 1985), o total de notificações atingiu 1.340.305 casos, correspondendo a uma média anual de 260.861 pessoas doentes. Isso significou quatro vezes mais do que a média de doentes nos trinta anos do pós II Guerra Mundial (1950 a 1980). Entre 1986 e 1995, o quantitativo médio de notificações subiu para 350 mil, contabilizando um total de 3.480.190 casos no mundo (WHO, 1997).

De acordo com a OPAS, no período de 1995 a 2004, a situação nos países da América Central, América do Sul e do Caribe foi de extrema gravidade, haja vista que, juntos, notificaram 4.250.085 casos de dengue, o que significou uma incidência anual acima de 200 mil casos. Nesse período, o Brasil foi responsável por 67,6% do total de casos notificados na região, e, somente nos anos de 1998 e 2002, houve no país cerca de 741.790 e 1.015.420 novos doentes, respectivamente (PAHO, 2005).

Para Siqueira Jr *et al.* (2005), no Brasil esse quadro resultou de um longo ciclo endêmico-epidêmico de dengue, iniciado em 1994 e que se estendeu até 2002, envolvendo as Regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, quando foram contabilizadas quase 2.830.000 notificações.

Não obstante, para a OPAS, a dengue assumiu maior relevância no Brasil após o ano de 1986, quando ocorreu importante epidemia no Rio de Janeiro envolvendo o DEN-1, que se disseminou para a totalidade das capitais nordestinas. Em 1990 e 2000, observou-se a entrada do DEN-2 e DEN-3 no Estado do Rio de Janeiro. Após a introdução desses sorotipos, sucessivas epidemias foram registradas em grandes centros urbanos do país, principalmente em 2002, envolvendo o DEN-3, que em três meses se disseminou para os Estados da Bahia, do Ceará, de Goiás, de Mato Grosso, de Mato Grosso do Sul, de Minas Gerais, do Pará, da Paraíba, de Pernambuco e de São Paulo (PAHO, 2002). Atualmente, só não há transmissão de dengue no Estado de Santa Catarina (BRASIL, 2009).

1.7 PADRÃO EPIDEMIOLÓGICO DA DENGUE, RUBÉOLA, LEPTOSPIROSE E HANTAVIROSE NO DISTRITO FEDERAL

1.7.1 EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE

De acordo com Degallier *et al.* (1998), os primeiros focos do *Aedes aegypti* no Distrito Federal foram detectados em 1986, sendo que os primeiros casos de dengue foram notificados a partir do ano de 1991, e todos importados de outras unidades federadas.

Há indícios de que a transmissão local iniciou-se somente em 1997 quando os serviços de saúde confirmaram os primeiros cinco casos autóctones nas regiões de Ceilândia, de Taguatinga e do Gama. A partir de então, todas as Regiões Administrativas (RA) passaram a notificar casos de infecção por dengue (DISTRITO FEDERAL, 2009).

No ano de 2000, houve a confirmação laboratorial de 142 casos de dengue clássica e um de FHD, envolvendo residentes do DF. Em 2001 e 2002, o número de confirmações passou para 923 e 2.006 casos, respectivamente, incluídos, no total de doentes de 2002, quatro casos de FHD e um registro de dengue com complicações. No ano de 2003 foram registradas 550 confirmações, com quatro FHD e duas manifestações de dengue com complicações. No ano seguinte, o total de casos confirmados reduziu-se para 175 doentes, permanecendo com quantitativos abaixo de quinhentas confirmações sendo que em 2005 e 2006 houve a confirmação de 281 e 327 casos, respectivamente, com dois casos de dengue complicados em 2005 e um em 2006 (DISTRITO FEDERAL, 2009). Nos anos de 2007 e 2008, o número de casos voltou a ter um incremento, alcançando 710 e 564 transmissões, respectivamente. Observou-se, em 2007, uma ocorrência de seis confirmações de dengue com complicações e cinco de FHD. No ano de 2008, reduziu-se para duas as notificações de dengue com complicações e FHD, respectivamente (DISTRITO FEDERAL, 2009).

De acordo com os dados do Distrito Federal (2006), o coeficiente de incidência no período de 2002 a 2006, permaneceu abaixo de 100 casos por 100 mil habitantes, sendo que, em 2002, houve a maior taxa, com 93,4 doentes por 100 mil habitantes que, nos anos seguintes, permaneceu abaixo de 25,0 casos por 100 mil habitantes. Em 2002, houve uma intensa circulação viral, o que elevou o risco de transmissão nas Regiões Administrativas de São Sebastião para 1.484/ 100 mil habitantes, do Lago Norte para 123/100 mil habitantes e do Paranoá, para 104/100 mil habitantes (Distrito Federal, 2009).

Em relação à FHD, houve o registro de oito confirmações nos anos de 2002 e 2003, dos quais quatro evoluíram para o óbito (letalidade 50,0%), voltando a ter seis novos casos em 2007, com duas mortes, perfazendo uma letalidade de 40,0% (Distrito Federal, 2009).

1.7.2 EPIDEMIOLOGIA DA RUBÉOLA

Nos anos de 2000 a 2008 foram notificados 5.088 casos suspeitos de rubéola e confirmadas 649 (12,7%) transmissões. A maior incidência da rubéola no DF ocorreu em 2007 com 438 casos (67,5%) e 2008 com 101 transmissões (15,6%), enquanto nos anos de 2000 a 2006 foram registrados 110 casos da doença. Comparando as incidências de 2007 e 2008, em relação ao período de 2000 a 2006, observou-se um incremento de 581,8% dessa enfermidade no DF (DISTRITO FEDERAL, 2009c).

Os maiores registros de casos confirmados em 2007 ocorreram em São Sebastião (63), em Planaltina (33), em Ceilândia (31), em Taguatinga e Itapoã (30), em Samambaia e no Paranoá (29). Em 2008 detectaram-se mais transmissões em Ceilândia e em Taguatinga, num total de 17 e 15 casos, respectivamente. A taxa de incidência observada no DF em 2007 foi de 18,0/100 mil habitantes, reduzindo-se, em 2008, a 3,9/100 mil habitantes. Em 2007, as áreas de maior risco de transmissão

foram São Sebastião com uma incidência de 99,7/100 mil habitantes; Paranoá, apresentando um coeficiente de 63,0/100 mil habitantes e Itapoá, com um total de 55,9/100 mil habitantes (DISTRITO FEDERAL, 2009c).

1.7.3 EPIDEMIOLOGIA DA LEPTOSPIROSE

No período de 2000 a 2008 foram registrados 175 casos confirmados de leptospirose em residentes do Distrito Federal, correspondendo a uma mediana de 28 casos por ano. O maior quantitativo de transmissões ocorreu em 2004, quando observaram-se 40 confirmações. Nesses oito anos analisados, 68,1% dos doentes manifestaram a forma ictérica da doença, e os demais 31,9%, a anictérica. Nesse período, registraram-se vinte óbitos, o que equivale a uma letalidade geral de 7,8%. Os anos com as maiores taxas de letalidade foram o de 2001 com 11,8% e o de 2004, atingindo 14,7% dos casos.

Entre 2000 a 2008, as localidades do Guará, de Taguatinga e de Ceilândia, notificaram um total de 30, 29 e 27 casos por leptospirose, respectivamente. Nesse mesmo período, as regiões de Sobradinho, Planaltina e Paranoá registraram 23, 19 e 16 transmissões por leptospirose, respectivamente, sendo essas as maiores incidências da doença no DF. Cabe ressaltar que, nos dados consolidados por leptospirose no Guará e Sobradinho, foram incluídos os casos de residentes nas áreas da Estrutural e de Sobradinho II, uma vez que, até 2006, esses dados eram registrados por regionais de saúde.

O coeficiente de incidência por leptospirose de 2002 a 2008 variou entre 0,8 e 1,5 por 100 mil habitantes (DISTRITO FEDERAL, 2009c).

1.7.4 EPIDEMIOLOGIA DA HANTAVIROSE

As primeiras transmissões de hantavirose confirmadas ocorreram no ano de 2004, com um registro de 30 infecções envolvendo residentes do DF. Nesse ano, a maior incidência ocorreu em São Sebastião, onde foram registradas 14 transmissões, vindo a seguir Ceilândia, Guará, Paranoá, Planaltina e Sobradinho, cada uma dessas regiões com dois casos, e Asa Sul, Brazlândia, Gama, Lago Sul e Recanto das Emas, sendo essas com uma confirmação em cada uma havendo, ainda, o registro de uma infecção de localização ignorada (DISTRITO FEDERAL, 2006).

No ano de 2005, confirmaram-se quinze novos casos, sendo quatro em Planaltina e o restante das transmissões dispersas no DF. Em 2006, foram registrados oito casos, sem concentração em alguma localidade. (DISTRITO FEDERAL, 2006). No ano de 2007, foram computadas sete transmissões, sendo três autóctones e três de procedência ignorada. Em 2008, houve outras três confirmações autóctones (DISTRITO FEDERAL, 2009c).

Todos os casos confirmados por hantavirose desenvolveram a forma grave da doença, com manifestação de síndrome cardíaco-pulmonar (DISTRITO FEDERAL, 2006). As taxas de letalidade nos anos de 2004, 2005, 2006 e 2007 foram de 50,0%, 33,3%, zero e 20,0%, respectivamente (DISTRITO FEDERAL, 2009c).

1.8 ALGUMAS DOENÇAS DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DENGUE

Dentre as doenças febris agudas que estão envolvidas no diagnóstico diferencial da dengue incluem-se a rubéola (NOGUEIRA *et al.* 1992), a leptospirose e a hantavirose (OPAS, 1999). A importância da diferenciação entre rubéola e dengue caracteriza-se pela possível presença de exantema maculopapular nas infecções pelo vírus da dengue, manifestada nos primeiros dias da doença (SANFORD, 1993). Por sua vez, a leptospirose tem uma apresentação clínica semelhante à dengue em 90% a 95% dos casos anictéricos dessa doença, o que dificulta a sua suspeição (McCRUMB Jr & WOODWARD, 1973; HERNÁNDEZ *et al.* 1999; VADO-SOLÍS *et al.* 2002). A hantavirose, na sua fase prodrômica, que dura de três a cinco dias, sugere uma infecção de dengue por apresentar um quadro de febre, mialgia, astenia, cefaléia, náuseas, vômitos, tendo apenas a tosse seca como sinal incharacterístico da dengue (OPAS, 1999; MENDES *et al.* 2001; CHANDY *et al.* 2005; HINOJOSA *et al.* 2006).

1.8.1 RUBÉOLA

A rubéola é uma doença exantemática viral aguda, de alta contagiosidade, que acomete principalmente as crianças, manifestando-se também na forma inaparente em aproximadamente 25% a 50% dos casos. Em adolescentes e adultos pode apresentar um período prodrômico, iniciado por febre baixa, cefaléia, artralgias, mialgias, conjuntivite, coriza e tosse. Quando o *rash* cutâneo está presente, ele é discreto, róseo e maculopapular (DAVIS, 1985), diferenciando-se da manifestação exantemática presente na dengue e assemelhando-se mais a outras doenças eruptivas (TORREZ, 2005). A ausência *rash* cutâneo torna o diagnóstico clínico de rubéola pouco provável (DAVIS, 1985). No seu diagnóstico diferencial inclui-se a dengue (LEÓN *et al.* 2004; OLIVEIRA *et al.* 2008), embora o exantema na dengue venha acompanhado de prurido (MARZOCHI, 1991).

O agente etiológico da rubéola é denominado vírus da rubéola e pertence ao gênero *Rubivirus*, da família *Togaviridae* (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000; VALERO & MALDONADO, 2006).

A rubéola é uma doença benigna, quando a transmissão ocorre no período pós-natal. Sua importância epidemiológica está relacionada às complicações para as gestantes não vacinadas, que incluem o aborto e natimorto, e danos causados aos fetos e recém-nascidos de mulheres susceptíveis infectadas durante a gestação. Essa enfermidade materna pode ocasionar aos recém-nascidos a síndrome da rubéola congênita, envolvendo catarata, déficit sensorio-neural, miocardite, malformações congênitas e retardo mental (DAVIS, 1985; BRUNELL, 1993;. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000).

1.8.2 LEPTOSPIROSE

As manifestações clínicas da leptospirose são freqüentemente variáveis e apresentam um espectro sintomatológico que vai desde a forma inaparente às formas graves (LOMAR *et al.* 1996; ZUNINO & PIZARRO, 2007). Aproximadamente 95% dos casos são assintomáticos (FARHAT & CARVALHO, 1998). A forma anictérica é a mais comum e sua descrição clínica é semelhante à influenza e outras doenças febris agudas (LOMAR *et al.* 2000). Essa forma apresenta um início abrupto de febre, acompanhada de calafrios, cefaléia retroorbitária e occipital, mialgia intensa, mal-estar, sufusão conjuntival e sintomas gastrointestinais (KRUPP *et al.* 1977; McCLAIN, 1993; LOMAR *et al.* 1996; McCRUMB & WOODWARD, 1973; AMERICAN ACADEMY PEDIATRICS, 2000; ZUNINO & PIZARRO, 2007) o que a torna de difícil diagnóstico em cenário tropical (WUTHIEKANUM *et al.* 2007).

Na forma grave ocorre o aparecimento de icterícia, que pode evoluir com insuficiência hepática, disfunção renal, manifestações hemorrágicas e

comprometimento neurológico, constituindo a síndrome de *Weil* (McCLAIN, 1993; AMERICAN ACADEMY PEDIATRICS, 2000; DOLHNIKOFF *et al.* 2007).

O agente etiológico é uma espiroqueta denominada *Leptospira*, que possui duas espécies identificadas: *Leptospira interrogans* e *Leptospira biflexa* (LOMAR *et al.* 1996; SEHGAL, 2006). A *L. interrogans* é patogênica e eliminada para o meio ambiente pela urina de ratos, enquanto a *L. biflexa* é saprófita e de vida livre no meio ambiente (SEHGAL, 2006; MYINT *et al.* 2007). Calcula-se mais de 200 sorovares (sorotipos) de *leptospira* identificados, tendo cada um hospedeiro (s) preferencial (is), ainda que uma espécie animal possa albergar um ou mais sorovares.

Os sorovares *L. icteroheamorrhagiae* e *L. copenhageni* são os responsáveis pelas manifestações graves da leptospirose (McCRUMB & WOODWARD, 1973; DOLHNIKOFF *et al.* 2007).

Os ratos (*Ratus norvegicus* e *Ratus. ratus*) são os principais reservatórios de *Leptospira icterohemorrhagiae* no ambiente urbano, enquanto os cães e o gado são reservatórios de *Leptospira caricola* e *Leptospira hardjo*, dominantes no meio rural (KATZ *et al.* 1991).

Essa doença é uma zoonose de grande importância social e econômica com ampla dispersão geográfica, sendo considerada emergente no Sudeste da Ásia e na América Latina (VINETZ, 2001; SARKAR *et al.* 2002; HARTSKEERL, 2006).

Anualmente, há uma elevada incidência de casos em regiões caracterizadas pela falta de saneamento básico, incluindo a ausência de coleta de lixo; por locais com presença de favelas e de áreas sujeitas a inundações, as quais são consideradas de maior vulnerabilidade para a transmissão da leptospirose (FAINE *et al.* 1999). No principal grupo de risco, incluem-se agricultores, veterinários, pescadores, bombeiros hidráulicos, trabalhadores da construção civil, garis, laboratoristas, trabalhadores de pecuárias e aviculturas (WHO, 2003).

1.8.3 HANTAVIROSE

A hantavirose é causada por hantavírus, agente etiológico que algumas vezes causa enfermidades severas, incluindo a Síndrome Renal com Febre Hemorrágica (SRFH) e a Síndrome Pulmonar por Hantavírus (SPH) (KARIWA *et al.* 2007). Trata-se de uma doença emergente com distribuição na Ásia, Europa e Américas (FIGUEIREDO *et al.* 2001). Nos continentes asiático e europeu ocorre a SRFH, causada pelo vírus Dobrava e Puumala. A SPH foi descrita pela primeira vez em 1993, no Sudeste dos Estados Unidos da América (DUCHIN *et al.* 1998; OPAS, 1999). Posteriormente, passou a ser reconhecida em diversos países latino-americanos, incluindo o Brasil, a Argentina, o Paraguai, o Chile e o Uruguai (MENDES *et al.* 2001).

A manifestação clínica da SPH é caracterizada por pródomos de febre, mialgias, calafrios, astenia, cefaléia, anorexia, náuseas e vômitos, levando ao colapso cardiovascular, à pneumonia intersticial com infiltrado pulmonar, à edema pulmonar não cardiogênico e à morte em 45,0% dos casos (DUCHIN *et al.* 1998; OPAS, 1999). A fase prodrômica dura de três a cinco dias e é idêntica à de outros pródromos virais (OPAS, 1999).

Outros agentes infecciosos, tais como a *leptospira sp*, o vírus influenza, o *Mycoplasma pneumoniae* e o *Streptococcus pneumoniae*, também apresentam manifestação clínica similar à hantavirose, sendo necessário realizar o diagnóstico diferencial (BAUM, 1993; RABONI *et al.* 2007). Na América Latina, outras possibilidades diagnósticas da hantavirose incluem a dengue, a Febre Hemorrágica da Dengue e infecções por arenavírus: vírus Junín, *Marchupo*, Sabiá e Guanarito (OPAS, 1999).

Estudos de soroprevalência realizados em Salvador - BA no ano de 1994 (MASCARANHAS-BATISTA *et al.* 1998), no Estado de São Paulo nos anos de 1995 e 1996, e em Ribeirão Preto-SP em 2002 (PUERTA *et al.* 2006), apontaram a importância da manifestação branda da hantavirose, não diagnosticada pelos

serviços de saúde. Esses resultados sugerem a necessidade de uma vigilância da doença a partir de um diagnóstico baseado tanto na manifestação clínica, como nos antecedentes epidemiológicos (BAUM, 1993).

O gênero Hantavírus pertence à família *Bunyaviridae*, e sua denominação provém do nome do Rio Hantaan, localizado ao Sul da Coreia (OPAS, 1999) porque onde a doença foi diagnosticada pela primeira vez nessa localidade. Na América do Norte, já foram identificadas as espécies de vírus *Sin Nombre*, *New York*, *Black Creek Canal*, *Bayou*, *Choclo* (NICHOL *et al.*, 1993; VINCENT *et al.* 2000). Na América do Sul foram diagnosticados os vírus *Andes* e *Laguna Negra* (LOPÉZ *et al.* 1996; JOHNSON *et al.* 1997). No Brasil são conhecidos os vírus Juquitiba, Araraquara e Castelo dos Sonhos (CDC, 1993; SILVA *et al.* 1997; FIGUEIREDO *et al.* 2001).

No que se refere à sua transmissão, há uma grande diversidade de espécies de roedores silvestres que podem albergar o hantavírus. Pesquisas ecoepidemiológicas realizadas em locais com ocorrência de SPH no Brasil permitiram a identificação de várias espécies de roedores positivos, de acordo com cada bioma estudado. No cerrado, foram identificadas as espécies *Bolomys lasiurus*, *Oxymycterus rutilans*, *Calomys tener*, e *Calomys callosus*. Na Mata Atlântica, estão presentes as espécies *Bolomys sp*, *Thaptomes nigrita*, encontrando-se, ainda, nesses dois biomas, as espécies *Akodon sp*, *Oligoryzomys nigripes*, *Mus musculus* (SOUZA *et al.* 2002). No Distrito Federal, no ano de 2004, 94% dos roedores positivos capturados eram da espécie *Bolomys lasiurus* (DISTRITO FEDERAL, 2004).

1.9 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA A VIGILÂNCIA LABORATORIAL

Os testes laboratoriais são ferramentas de fundamental importância na elucidação diagnóstica de doenças em áreas tropicais, onde coexistem várias doenças infecciosas com manifestações clínicas semelhantes (WUTHIEKANUM *et al.* 2007).

A dificuldade na diferenciação clínica da dengue e da leptospirose na fase inicial dessas doenças favorece o aumento da incidência da dengue por conta do uso generalizado do diagnóstico clínico (LEVETT *et al.* 2000; BENÉTEZ-LEITE *et al.* 2004). Por isso mesmo, os exames sorológicos representam um valioso complemento para a definição diagnóstica (INSTITUTO PEDRO KOURI, 1997).

No que se refere à rubéola, cabe ressaltar que, o diagnóstico clínico dessa enfermidade não é confiável, sendo o método laboratorial um importante aliado para a prática da vigilância em saúde nessa fase de eliminação da doença (CDC, 2008).

1.9.1 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA DENGUE

Dentre os testes conhecidos para o diagnóstico laboratorial da dengue são sugeridos os de Inibição por Hemaglutinação (IH), de neutralização, de imunofluorescência e os ensaios imunoenzimáticos (ELISA). Dentre os métodos laboratoriais mais sofisticados disponíveis estão a reação da cadeia de polimerase após transcrição reversa (RT-PCR) e, mais recentemente, a captura de antígenos NS1, que ampliou a possibilidade do diagnóstico da dengue no início da fase aguda (BRANCH; LEVETT, 1999; SHU; HUANG, 2004; KUMARASAMY *et al.* 2007; DUSSART *et al.* 2008; PHUONG *et al.* 2009; ZAINAH *et al.* 2009).

De acordo com Gubler (1998) e Gusmán e Kouri (2002), o método mais empregado na rotina dos laboratórios de saúde pública é a pesquisa de imunoglobulinas IgM ou IgG, pelo método ELISA, com sensibilidade de 90 a 97%, quando comparado com o teste de inibição de hemaglutinação e considerado como padrão ouro. Gusmán e KOURI (2002) assinalaram que o percentual de falsos positivos no ELISA é menor que 2%, índice considerado baixo.

O método IH baseia-se no princípio de que o agente etiológico, em condições controladas de pH e temperatura, aglutina os glóbulos vermelhos e esse efeito pode ser inibido por anticorpos específicos contra o microorganismo. Uma das dificuldades de se empregar essa técnica na rotina dos serviços de saúde é a necessidade de duas amostras de soro, colhidas em dois momentos, sendo uma na fase aguda da infecção e outra na convalescença, com intervalo mínimo de sete dias, o que permite diferenciar a infecção primária da secundária (WHO, 1997). A infecção primária é definida por um aumento de quatro vezes no número de anticorpos da amostra convalescente (IgM), em relação à primeira amostra, e o título se encontra $\leq 1:1280$. Na infecção secundária, o título de anticorpos da convalescença (IgG) quadruplica e permanece $\geq 1:2560$ (GUBLER, 1998); (ARAÚJO *et al.* 2002).

O método sorológico de neutralização utiliza uma única amostra de soro e apresenta maior especificidade e sensibilidade para a detecção do vírus da dengue, além de identificar os respectivos sorotipos. Na prática da saúde pública, seu uso tem sido limitado por se tratar de uma técnica com elevado grau de dificuldade de execução, requerendo profissionais com vasta experiência, além de ser de aplicação demorada, necessitando de uma semana para a conclusão. Por essas dificuldades, tem sido útil em estudos de soroprevalência (GUBLER, 1998).

O RT-PCR permite um diagnóstico rápido e específico do sorotipo do vírus da dengue na fase inicial da doença (CAMACHO *et al.* 2003); (SHU; HUANG, 2004), tornando-se mais uma ferramenta para o diagnóstico laboratorial da dengue (MIAGOSTAVICH *et al.* 1997; OSPINA, 2004). De acordo com TORREZ (2005), esse método é útil, sobretudo, na vigilância molecular, para a identificação e a

caracterização genética de cepas do vírus da dengue em amostras de tecidos humanos pós-morte, além da detecção do RNA do vírus no soro em culturas de células e em larvas de mosquitos infectados (GUZMÁN; KOURÍ, 1996).

Outro método diagnóstico importante para a dengue é o que detecta a proteína não-estrutural 1. Esse teste permite a captura do antígeno NS1 dos sorotipos específicos do vírus na fase aguda inicial, antecipando o diagnóstico (SHU; HUANG, 2004; KUMARASAMY *et al.* 2007; DUSSART *et al.* 2008; PHUONG *et al.* 2009; ZAINAH *et al.* 2009).

1.9.2 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA RUBÉOLA

No que diz respeito às técnicas para o diagnóstico da rubéola, estão disponíveis o teste ELISA, o IH e o PCR (CDC, 2008; MEDICI, 2008; EICHLER *et al.* 2007; TIPPLES *et al.* 2004).

O diagnóstico laboratorial convencional na infecção aguda da rubéola baseia-se na detecção de anticorpos da classe M, utilizando a técnica ELISA (CDC, 2008; MEDICI, 2008; EICHLER *et al.* 2007; TIPPLES *et al.* 2004), por sua vez, a inibição por hemaglutinação é considerada de maior referência (DIMECH, 2008).

O RT-PCR é um método mais sofisticado, que utiliza secreção da garganta ou amostra de urina para a identificação de linhagem genotípica, sendo muito empregado em estudos de epidemiologia molecular para elucidação diagnóstica da rubéola (CDC, 2008).

No ano de 2007, em Genebra – Suíça, os consultores da OMS e cientistas avaliaram o uso de novas técnicas diagnósticas de rubéola e sarampo, utilizando amostra de secreção oral e gotas de sangue coletadas por punção digital ou de calcanhar em filtro de papel-cartão seco. Essas novas técnicas poderão ser

empregadas para o diagnóstico de doenças exantemáticas nas regiões em fase de eliminação das mesmas, ou em situações especiais, nas quais o serviço de saúde não consiga a coleta de sangue por punção venosa ou tenha dificuldade no transporte e na refrigeração de amostras (CDC, 2008). As amostras de fluido oral foram testadas para detecção de IgM utilizando o kit Elisa específico, enquanto para as amostras em filtro de papel-cartão seco, utilizou-se o kit Elisa disponível no mercado (WHO, 2008). Os laboratórios de referência para sarampo e rubéola na Austrália, na Holanda, na Turquia, em Uganda, no Reino Unido e nos Estados Unidos da América estão utilizando ambas as técnicas em seus protocolos de diagnóstico de doenças exantemáticas (WHO, 2008).

Em estudo realizado em Niterói-RJ entre 1994 e 1999, Oliveira et al. (2000), avaliaram o teste de detecção de imunoglobulinas M em amostras de saliva, comparando-o com a técnica de radioimunoensaio. O resultado apresentou uma detecção de IgM em 84,4% das amostras de saliva e na totalidade das amostras de soro. A especificidade do teste com saliva foi de 96%, sendo sugerido pelos autores, que o uso desse tipo de amostras pode ser uma alternativa ao diagnóstico laboratorial da rubéola em vigilância epidemiológica, sugestão que corrobora as orientações emanadas pela OMS (2008).

1.9.3 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA LEPTOSPIROSE

Quando analisados os métodos específicos para leptospirose, foi observada a disponibilidade das técnicas de aglutinação microscópica (MAT), o ensaio imunoenzimático (EIE) e o RT-PCR (McBRIDE *et al.* 2007, VELINENI *et al.* 2007; SRIMANOTE *et al.* 2008; XUE *et al.* 2009; AVIAT *et al.* 2009).

O MAT é considerado o teste padrão ouro para o diagnóstico confirmatório de leptospirose (McBRIDE *et al.* 2007, VELINENI *et al.* 2007). No entanto, requer

amostras de soro pareadas e a análise microscópica de campo escuro, dificultando a condução e decisão clínica (McBRIDE *et al.* 2007).

Atualmente, os laboratórios de saúde pública têm utilizado, alternativamente, o kit EIE-IgM, produzido pela Fundação Osvaldo Cruz. Esse kit possui uma sensibilidade de 77% durante a fase aguda da doença e de 100% na fase de convalescença com uma especificidade de 93 e 100%, respectivamente (McBRIDE *et al.* 2007).

O RT-PCR tem sido o método mais utilizado na pesquisa científica, permitindo amplificar os genes da bactéria leptospira (SRIMANOTE *et al.* 2008; XUE *et al.* 2009; AVIAT *et al.* 2009).

1.9.4 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA HANTAVIROSE

O diagnóstico laboratorial da hantavirose pode ser realizado pela técnica ELISA, pela imunofluorescência indireta, pela neutralização, pela hemaglutinação indireta, pelo western-blot, pela RT-PCR e pela imunohistoquímica (GALENO *et al.* 2000; FERREIRA, 2003; SCHMIDT *et al.* 2005; RABONI *et al.* 2007).

A técnica laboratorial mais utilizada é a ELISA, com a captura de anticorpos da classe IgM, sendo uma das mais sensíveis e específicas (MASCARANHAS-BATISTA, *et al.* 1998; GALENO *et al.* 2000). Essa técnica também é útil para a detecção de anticorpos IgG, necessitando de duas amostras de soro pareadas com intervalo de sete a quinze dias (OPS 1999; MENDES *et al.* 2001; FIGUEIREDO *et al.* 2001; FERREIRA, 2003; LÁZARO *et al.* 2007).

O diagnóstico de infecção por hantavirus no Brasil é realizado por meio de teste ELISA “*in house*”, com antígenos totais do vírus Laguna Negra e nucleoproteínas recombinantes do vírus Andes, disponibilizados pelo Centro de

Controle de Doenças e Prevenção (CDC), Atlanta e pelo Instituto C. Malbrán, Argentina (GALENO *et al.* 2000; RABONI *et al.* 2005).

O uso do PCR tem possibilitado o seqüenciamento do vírus e a caracterização genética dos hantavírus (SÃO PAULO, 2004; EVANDER *et al.* 2007).

Segundo a OPAS (1999), em caso de óbito, pode-se recorrer à pesquisa de antígenos virais por meio da técnica de imunohistoquímica, em amostras de tecidos fixados com formalina tamponada (GALENO *et al.* 2000; SÃO PAULO, 2004)

II. JUSTIFICATIVA

A sintomatologia da dengue se caracteriza por manifestações inespecíficas, confundindo-se com uma série de outras doenças virais e bacterianas. Deve-se acrescentar a essa imprecisão que a dengue é uma doença que se apresenta de forma inaparente, moderada e com manifestação clínica de dengue clássica, sendo, portanto, esta última, passível de suspeita clínica e conseqüentemente, de diagnóstico sorológico.

A transmissão da dengue no Distrito Federal está consolidada desde o ano de 2000, tornando-se endêmica, apesar do baixo número de casos confirmados a cada ano em todas as Regiões Administrativas. No que se refere à leptospirose, predomina a transmissão urbana, ocorrendo durante todo ano, destacando-se a forma icterica, o que facilita a suspeita clínica. A rubéola manteve-se silenciosa na maioria das localidades da Capital Federal, reduzindo-se a registros esporádicos e isolados. Em 2007, teve início um surto em diversas áreas do país, com repercussão no Distrito Federal, elevando consideravelmente o número de casos. A hantavirose teve seus primeiros casos confirmados em 2004, estabelecendo um padrão de transmissão eminentemente rural.

Os casos confirmados de leptospirose são, predominantemente, os que apresentam icterícia ou Doença de *Weil*. As ocorrências de rubéola e de hantavirose notificadas e confirmadas têm apresentado a manifestação exantemática e a síndrome cardiopulmonar. Possivelmente, as manifestações oligossintomáticas desses casos, com quadros clínicos inespecíficos, podem levar à hipótese diagnóstica principal de dengue, já que essa doença está incorporada ao imaginário dos profissionais de saúde. Essa circunstância pode ser a explicação para os quase 70% de descarte de dengue com conseqüente redução no número de casos confirmados das outras doenças mencionadas.

A análise dos dados do período de 2001 a 2006 mostrou que foram notificados 14.449 casos suspeitos de dengue, com 4.507 (31,2%) confirmações e 9.942 (68,8%) descartes no Distrito Federal. Foram constatadas, ainda, outras 4.034

notificações de doenças com diagnósticos diferenciais de dengue, sendo: 667 de leptospirose, 2.967 de rubéola e 400 de hantavirose. Dentre essas 4.034 notificações, foram confirmados apenas 393 (8,9%) dos casos, sendo 180 de leptospirose, 110 de rubéola e 53 hantavirose.

Este estudo parte da premissa de que houve 68,8% de suspeições e descartes para dengue e que, na maioria dos casos não se chegou à confirmação de outro diagnóstico. Corroborando essa premissa, estudo realizado no Brasil, revelou 77% de positividade de captura de IgM para dengue em amostras de sangue coletadas entre o sétimo e décimo dia, percentual esse que atingiu 100% em amostras coletadas entre o 11º e 15º dia, até o 60º dia da doença. Destarte, pretende-se verificar se coletas secundárias de soro realizadas na fase de convalescença, entre os casos com sorologia negativa para dengue, permitiriam detectar a soroconversão de anticorpos IgM para dengue ou confirmar diagnósticos de leptospirose, rubéola e hantavirose, considerando que, no Distrito Federal, ainda não foi implantada uma vigilância sindrômica sistematizada para doenças de diagnósticos diferenciais de dengue clássica.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar as etiologias de síndromes febris agudas a partir de casos suspeitos de dengue com sorologia não reagente, em residentes do Distrito Federal, no período de janeiro a maio de 2008.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Investigar laboratorialmente a infecção aguda de dengue, rubéola, leptospirose e hantavirose, utilizando amostras de soro coletadas na convalescença de pacientes com suspeita de dengue e descartado laboratorialmente.
- b) Descrever as características dos casos estudados quanto aos atributos de pessoa, tempo e lugar e estudar as exposições entre doentes com leptospirose.
- c) Analisar as incidências das doenças identificadas no estudo com as incidências do SINAN da Secretaria de Saúde do DF.

IV. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ÁREA DE ESTUDO

O Distrito Federal está localizado entre os paralelos de 15°30' e 16°03' de latitude sul e os meridianos de 47°25' e 48°12' de longitude WGr, na Região Centro-Oeste, ocupando o centro do Brasil e o centro-leste do Estado de Goiás. Sua área é de 5.789,16 Km², o que equivale a 0,06% do território nacional. Ao norte e sul, o Distrito Federal é limitado por linhas retas. Limita-se ao norte com os municípios de Planaltina, Padre Bernardo e Formosa, ao sul com Santo Antônio do Descoberto, Novo Gama, Valparaíso de Goiás, e Cristalina, todos do Estado de Goiás. A leste, limita-se com Formosa do Estado de Goiás e com o município de Cabeceira Grande, pertencente ao Estado de Minas Gerais. A oeste, faz limite com os municípios de Santo Antônio do Descoberto e Padre Bernardo. Segundo a classificação de Köppen, o clima do DF é tropical, concentrando-se no verão as precipitações. O período mais chuvoso corresponde aos meses de novembro a janeiro, e o período seco ocorre no inverno, especialmente nos meses de junho a agosto. O Distrito Federal está situado em uma das áreas mais elevadas da Região Centro-Oeste, a 1.172 m² acima do nível mar. A densidade populacional é de 354,3 hab/km², com um crescimento demográfico ao ano de 2,82, e um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,844 no ano de 2000. Atualmente, sua organização político-administrativa é formada por 29 Regiões Administrativas (DISTRITO FEDERAL, 2001).

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo de série de casos, desenvolvido em uma população de demanda específica do Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (LACEN-DF), realizado no período de janeiro a maio de 2008.

4.3 AMOSTRA DO ESTUDO

A amostra do estudo foi constituída por 144 indivíduos com doença febril aguda, com suspeita de dengue e com resultado sorológico IgM não reagente para dengue, testado no Lacen-DF. Para o cálculo do tamanho da amostra utilizou-se a fórmula de estimativa de proporção para estudo descritivo $n = pq/E^2$ (PEREIRA, 2005), considerando uma prevalência (p) de 10,0%, (q) de 90,0%, erro (E^2) de $\pm 2,5\%$ e intervalo de confiança de 95,0%.

Para o cálculo de (p) foi considerado o total de casos confirmados de rubéola, leptospirose e hantavirose, em relação ao total de notificados, no período de 2001 a 2006 no Distrito Federal.

4.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Para a inclusão no estudo, foram considerados os seguintes critérios:

- a) Ter resultado de sorologia IgM não reagente para dengue relacionados no relatório epidemiológico do LACEN/DF, no período de janeiro a maio de 2008.
- b) Ter idade de dez ou mais anos; residir no Distrito Federal e possuir telefone para contato.
- c) Ter febre com duração máxima de sete dias e sintomas iniciados até 28 dias da data de coleta da sorologia (fase de convalescença), no período compreendido entre janeiro a maio de 2008.

4.5 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Pacientes com notificação para outra doença febril aguda no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), simultânea a suspeita de dengue, entre janeiro a maio de 2008.

4.6 DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

Inicialmente, foram identificados, no LACEN-DF, os dados inseridos no *Trakcare Web* que gerou os relatórios epidemiológicos com resultados dos exames sorológicos de interesse para a vigilância epidemiológica.

A partir dos relatórios epidemiológicos semanais gerados pelo Sistema *Trakcare Web* do LACEN-DF foram selecionados um total de 877 candidatos elegíveis com resultado de sorologia não reagente para dengue testado entre janeiro e maio de 2008. Organizou-se um banco de dados em planilhas do Excel, alimentando-o semanalmente com as informações de identificação: nome, data de nascimento, idade, telefone, endereço e/ou unidade federada de residência.

Os pacientes elegíveis foram submetidos a sorteio aleatório simples, realizado a cada semana para a definição de sete a oito candidatos a participar do estudo.

Cada um dos sorteados foi contatado por telefone e informado sobre o resultado da sorologia e dos objetivos da pesquisa, sendo, em seguida, interrogado sobre as manifestações clínicas apresentadas e sobre a data do início dos sintomas. Os sujeitos que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar da pesquisa e informados do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em caso de concordância, agendou-se visita no local determinado pelo paciente.

No momento da visita houve uma explanação detalhada sobre o estudo, lido o TCLE e após ser compreendido foi assinado pelo participante maior de idade e também pelo responsável legal quando menor de 18 anos. A entrevista consistiu na aplicação de um instrumento de pesquisa estruturado para o levantamento de variáveis sócio-demográficas, achados clínicos e epidemiológicos.

Posterior à entrevista, foi coletado entre cinco a oito ml de sangue, utilizando coletor a vácuo, com agulha apropriada esterilizada descartável e tubo de ensaio esterilizado sem anticoagulante. O material coletado foi acondicionado em caixa térmica com gelo reciclável e centrifugado ao final de cada dia de trabalho nos Laboratórios dos Hospitais Regionais do Gama, Taguatinga, Asa Norte, Centro de Saúde de São Sebastião e no LACEN/DF. As amostras de soro foram acondicionadas em *freezer* a -20°C no LACEN/DF.

Estabeleceu-se protocolo específico para a realização dos testes sorológicos:

I. Fase I:

Todas as amostras de soro coletadas foram re-testadas para pesquisa de anticorpos IgM contra dengue, utilizando reagente comercial Pan Bio, contendo os antígenos DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4.

- As amostras reagentes foram confirmadas para o diagnóstico de infecção aguda por dengue.
- As amostras não reagentes para dengue foram submetidas à fase posterior do protocolo.
- As amostras inconclusivas para dengue foram re-testadas pela técnica MAC ELISA, com reagentes produzidos pelo Instituto Evandro Chagas. A presença de IgM reagente definiu o diagnóstico de dengue. Diante de um segundo resultado inconclusivo, a amostra foi encaminhada para a fase II.

II. Fase II: as amostras não reagentes para dengue foram submetidas ao teste de rubéola pelo método ELISA, com o reagente comercial produzido pelo Laboratório *BEHRING*.

- Quando o resultado obtido do exame foi IgM reagente, confirmou-se o diagnóstico de rubéola.
- Quando o resultado foi não reagente, descartou-se o caso, passando-se à fase seguinte do protocolo de pesquisa.
- No caso de resultado inconclusivo, a amostra foi submetida à nova testagem, com o mesmo soro e técnica, para afastar erro no processo. Permanecendo o resultado inconclusivo, a amostra foi para a fase III.

III. Fase III: pesquisa de anticorpos da classe IgM contra a leptospirose pela técnica de ensaio imunoenzimático (EIE) com reagente produzido pela Fundação Bio-Manguinhos.

- Diante de resultado reagente, definiu-se o diagnóstico do caso como leptospirose.
- As amostras não reagentes foram encaminhadas para a fase posterior do protocolo da pesquisa.

- Os resultados inconclusivos foram re-testados, utilizando-se a mesma técnica e amostra, para eliminar a possibilidade de erro no processo. Permanecendo o resultado inconclusivo, a amostra seguiu para a fase seguinte.
- IV. Fase IV: para a pesquisa de anticorpos da classe IgM contra hantavirose, as amostras foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP). Utilizou-se reagente ELISA para a captura IgM, com antígenos do Hantavirus Andes produzido no Instituto Malbrán – Buenos Aires/Argentina.
- O resultado reagente confirmar-se-ia o diagnóstico para hantavirose.
 - Com o resultado não reagente foi considerado descartado.
 - O resultado inconclusivo foi submetido a uma nova testagem pela técnica, visando a afastar o erro no processo. Permanecendo inconclusivo, o diagnóstico final foi considerado como inconclusivo para hantavírus.

Inicialmente, os participantes da pesquisa foram informados do resultado do exame testado para dengue por telefone. Após a conclusão de todas as fases do protocolo de pesquisa, foram enviados, por correspondência via correios, todos os resultados obtidos, com as explicações necessárias ao entendimento do laudo.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Na estatística descritiva incluíram-se a avaliação de frequência, mediana, desvio padrão e as percentagens. Para a análise de associação utilizou-se o teste estatístico de Qui-quadrado (χ^2) com nível de significância de $p \leq 0,05$ e o Risco Relativo (RR). Quando mais de vinte por cento das frequências esperadas eram menores do que cinco, empregou-se o teste exato de qui-quadrado. As análises dos dados foram realizadas pelo programa *Statistical Analysis Software* (SAS) versão 9.1.3.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa da SES/DF e aprovado pelo Parecer nº 215/2007. O participante do estudo assinou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, quando menor, foi autorizado pelo responsável.

V. RESULTADOS

As 144 amostras do estudo foram testadas para dengue com reagente PANBIO. Duas delas foram inconclusivas e re-testadas com reagente MAC-ELISA. Dentre as re-testadas, uma confirmou dengue e a outra foi não reagente. Nas amostras submetidas à pesquisa de anticorpos contra rubéola, houve um resultado inconclusivo. Quando processadas as amostras para leptospirose duas delas apresentaram resultados inconclusivos. As três amostras com resultados inconclusivos não foram consideradas no cálculo de proporção de positividade. Não foi identificado caso de hantavirose.

O estudo definiu a etiologia de 39 doentes dentre os casos de infecções febris agudas sob estudo, representando uma proporção de positividade de 27,1%.

A Tabela 1 mostra os resultados encontrados para as doenças pesquisadas.

Tabela 1 – Casos reagentes de dengue, rubéola e leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.

Doença	n	Reagente	%	IC (95%)
Dengue	144	17	11,8	6,47 - 17,14
Rubéola	126	5	4,0	0,51 – 7,42
Leptospirose	120	17	14,1	7,84 – 20,50

No que diz respeito aos pacientes com dengue, a Tabela 1, revela um total de 17/144 casos reagentes, o que significou uma incidência de 11,8%, e um IC_{95%} de 6,47-17,14. Quanto à rubéola, verificou-se que 5/126 amostras testadas foram reagentes, estabelecendo uma incidência de 4,0%, com IC_{95%}: de 0,51-7,42. Para leptospirose, o estudo identificou um total de 17/120 amostras reagentes, perfazendo uma incidência de 14,1%, com um IC_{95%}: de 7,84-20,50. As demais 102 sorologias testadas (70,8%) foram negativas para a totalidade das doenças pesquisadas e foram classificadas neste estudo como doença febril aguda indiferenciada (DFI).

Cabe salientar que, durante a entrevista, 11 pessoas (7,6%) informaram que tiveram episódio passado de dengue anteriormente ao estudo. Desse total, seis pessoas (54,6%) relataram que houve confirmação diagnóstica por meio da sorologia. No entanto, nenhum desses sujeitos teve resultado de IgM reagente para dengue nesta pesquisa.

Quando interrogados sobre a vacinação contra rubéola, 20 dias antes do início dos sintomas, três dos entrevistados (2,1%) responderam afirmativamente. Entretanto, nenhum dos pacientes em que se confirmou o diagnóstico de rubéola, referiu ter sido vacinado, afastando assim, a possibilidade de evento adverso pós-vacinação e/ou a presença de anticorpos IgM vacinal.

A quase totalidade da população investigada, ou seja, 143 entrevistados (99,3%) informaram não haver tido contato com caso confirmado ou suspeito de rubéola, até 60 dias antes dos sintomas e um não soube informar.

O tempo de duração da febre nos participantes variou de um a sete dias, com uma média de 4,49 dias (Desvio Padrão= 1,88 dias).

A Tabela 2 apresenta o quantitativo e o percentual de casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo o gênero.

Tabela 2 – Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo o sexo. DF, janeiro a maio de 2008.

Doença	Feminino		Masculino		Total	p*
	n	%	n	%		
Dengue	9	52,9	8	47,1	17	
Rubéola	3	60,0	2	40,0	5	
Leptospirose	10	58,8	7	41,2	17	
DFI	62	60,8	40	39,2	102	
Total	84	-	57	-	141	0,9568

Obs: Excluído os casos inconclusivos

*p-valor para teste exato de χ^2

A distribuição dos casos estudados segundo o gênero dos participantes (Tabela 2) mostra o predomínio do sexo feminino. Quando analisada a proporção por doença, observou-se que entre as pessoas com dengue 52,9% eram mulheres. Na rubéola, a frequência relativa do sexo feminino foi de 60,0%, na leptospirose atingiu 58,8% e nas DFI, 60,8%. Na comparação entre as doenças pesquisadas e o gênero, não se observou diferença com significância estatística ($p= 0,9568$).

A Tabela 3 apresenta a frequência absoluta e relativa por faixa etária, e a mediana de idade para dengue, da rubéola, da leptospirose e da DFI.

Tabela 3 – Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a faixa etária. DF, janeiro a maio de 2008.

Faixa etária	Dengue		Rubéola		Leptospirose		DFI		p*
	n=17	%	n=5	%	n=17	%	n=102	%	
10 - 19	-	-	-	-	3	17,6	18	17,6	
20 - 29	2	11,8	4	80	5	29,5	27	26,5	
30 - 39	6	35,3	-	-	4	23,5	22	21,6	
40 - 49	4	23,5	1	20	3	17,6	18	17,6	
50 e mais	5	29,4	-	-	2	11,8	17	16,7	
									0,1854

Obs: Excluído os casos inconclusivos

*p-valor para teste exato de χ^2

Ao analisar a distribuição por faixa etária na demanda estudada (Tabela 3) observou-se que a dengue atingiu apenas pessoas adultas, situadas no contingente de 20 a 50 e mais anos, com a mediana de idade de 40 anos. A rubéola também acometeu somente os adultos, com maior concentração na faixa etária de 20 a 29 anos. Nesse grupo de doentes, a mediana de idade verificada foi de 29 anos. Dentre os enfermos com leptospirose, observou-se que 82,3% dos casos situam-se na faixa etária de 20 a 50 e mais anos e mediana de 31 anos. Quanto às DFI, 82,4% das infecções concentraram-se na no grupo de 20 e 50 e mais anos. Todavia, quando são observadas todas as faixas etárias, as freqüências não diferem muito, exceto dentre aqueles que têm de 20 a 39 anos, perfazendo um total de 48,1% dos casos. As DFI atingiram todas as faixas etárias e mediana de idade verificada foi de 31 anos. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre idade e doença (p= 0,1854).

Na Tabela 4, observa-se a distribuição dos casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a raça/cor autorreferida.

Tabela 4 – Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a raça/cor. DF, janeiro a maio de 2008.

Doença	Branca		Preta		Amarela		Parda		Total	p*
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Dengue	8	47,1	5	29,4	-	0,0	4	23,5	17	
Rubéola	2	40,0	-	0,0	1	20,0	2	40,0	5	
Leptospirose	5	29,4	1	5,9	-	0,0	11	64,7	17	
DFI	31	30,4	18-	17,6	1	1,0	52	51,0	102	
Total	46	-	24	-	2	-	69	-	141	0,0351

Obs: Excluído os casos inconclusivos

*p-valor para teste exato de χ^2

Na avaliação da raça/cor autorreferida apresentada na Tabela 4, detectou-se que 47,1% dos doentes com dengue se declararam de raça/cor branca, 29,4% preta e 23,4% parda. No grupo com rubéola, 40,0% consideram-se da raça/cor branca e 20,0% da amarela e parda. Dentre os acometidos por leptospirose, a grande maioria, ou seja, 64,7%, julgou-se de raça/cor parda, enquanto 29,4% , informaram pertencer à categoria branca e 5,9% à preta. Nas DFI, 51,0% estão na classe parda 30,4% na branca, 17,6% consideram-se da raça/cor preta e 1,0% manifestaram ser da raça/cor amarela. Na comparação entre a doença e raça/cor, foi possível observar uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0351$), indicando que indivíduos da raça/cor branca estão mais propensos à dengue e à rubéola; enquanto indivíduos da raça/cor preta são mais atingidos pela dengue e os pardos pela leptospirose.

A Tabela 5 mostra os dados referentes à variável escolaridade, traduzida, em anos de estudo, em relação aos casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI.

Tabela 5 – Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a escolaridade, em residentes do Distrito Federal, no período de janeiro a maio de 2008. DF, 2008.

Escolaridade	Dengue		Rubéola		Leptospirose		DFI		Total	p*
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Nenhum	-	-	-	-	-	-	3	100	3	
1 a 3	5	62,5	-	-	2	25	1	12,5	8	
4 a 7	4	12,1	-	-	4	12,1	25	75,8	33	
8 a 11	4	5,7	4	5,7	10	14,3	52	74,3	70	
12 e mais	4	14,8	1	3,7	1	3,7	21	77,8	27	
Total	17		5		17		102		141	0,0096

Obs: Excluído os casos inconclusivos

*p-valor para teste exato de χ^2

Ao considerar a variável escolaridade nesta casuística, conforme mostra a Tabela 5, observa-se que três doentes com DFI não possuem nenhum ano de estudo. Dentre os participantes com 1 a 3 anos de estudo, mais da metade, ou seja, 62,5%, tiveram dengue, enquanto 25,0% confirmaram leptospirose e 12,5% DFI. Analisando o grupo com 4 a 7 anos de estudo, verificou-se que 75,8% dos sujeitos foram acometidos por DFI e 12,1% por dengue e leptospirose, respectivamente. A ocorrência de DFI atinge a maioria dos representantes da classe com oito a onze anos de estudo, ou seja, 74,3%, caindo esse percentual para 14,3% quando se trata de casos confirmados de leptospirose e para 5,7% de indivíduos com rubéola e dengue, com essa mesma escolaridade. Ao considerar o tempo de estudo de doze e mais anos, também é a DFI que acometeu a maior parte do grupo, com uma representatividade de 77,8% dos casos, os quais se reduziram a 14,8% para a dengue. Na comparação entre a escolaridade dos entrevistados e as doenças observadas, foi possível verificar uma diferença estatística, que associou as pessoas

com menos anos de estudo à dengue e à leptospirose, e àquelas que detêm mais anos de estudo, relacionadas à rubéola e às DFI ($p=0,0096$).

No que se refere às ocupações dos participantes do estudo, observou-se uma distribuição bastante diversificada para todas as doenças. Dentre os indivíduos em que se confirmou a presença de dengue, foram identificados dois casos envolvendo a categoria de professor e do lar, respectivamente, e apenas um registro nas demais ocupações. No grupo de cinco entrevistados com diagnóstico de rubéola, havia um aposentado, um auxiliar de cabeleireiro, um auxiliar administrativo, um trabalhador de serviços gerais e um desempregado. Quanto aos pacientes com leptospirose, seis deles exerciam atividades potencialmente de risco para a aquisição da doença, a saber: um tosador de animais, um jardineiro, dois agricultores, um auxiliar de veterinária e um agente de vigilância ambiental em saúde. No grupo identificado como DFI encontravam-se 10 enfermos classificados como do lar e 23 como estudantes.

A Tabela 6 mostra as manifestações clínicas apresentadas pelos entrevistados conforme definições diagnósticas.

Tabela 6 – Casos de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo as manifestações clínicas. DF, janeiro a maio de 2008.

Sintomatologia	Dengue	Rubéola	Leptospirose	DFI	p*	%
	n=17	n=5	n=17	n=102		
Náuseas	11	3	9	70	0,6753	66,0
Vômitos	5	1	4	28	0,9814	27,0
Cefaléia	16	5	16	99	0,6304	96,5
Mialgia	17	4	16	100	0,1231	97,2
Dispnéia	6	1	10	22	0,0124	29,8
Artralgia	15	5	15	84	0,6930	83,7
Inapetência	15	4	10	76	0,2847	74,5
Coriza	3	3	5	23	0,2243	24,1
Tosse	4	3	6	42	0,4241	39,0
Dor retroorbitária	14	3	15	74	0,3989	75,2
Prostração	16	5	15	97	0,8771	94,3
Exantema/petéquias	8	4	3	16	0,0007	22,0

Obs: Excluído os casos inconclusivos

*p-valor para teste exato de χ^2

A análise dos sinais e sintomas manifestados pelos participantes do estudo (Tabela 6) indica que, em todas as doenças, houve relato de mialgia, cefaléia, prostração, artralgia, inapetência e dor retroorbitária, numa proporção superior a 70,0% das queixas. Por sua vez, ainda considerando todas as doenças, foi bastante rara a menção à presença de vômitos, com um percentual de 27,0% das sintomatologias. O relato de coriza foi também muito reduzido entre os doentes com dengue, leptospirose e DFI, assim como de dispnéia em enfermos com rubéola e DFI e exantema/petéquias nos casos de leptospirose e DFI. Quando comparados com as diferentes enfermidades estudadas, a maioria das manifestações clínicas não apresentou diferença estatisticamente significativa, com exceção da dispnéia

para dengue e leptospirose ($p= 0,0124$) e do exantema/petéquias para dengue e rubéola ($p=0,0007$).

As figuras abaixo destacam as proporções das manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com dengue, rubéola, leptospirose e DFI.

A Figura 1 apresenta os percentuais dos sinais e sintomas apresentados pelos doentes com dengue no estudo.

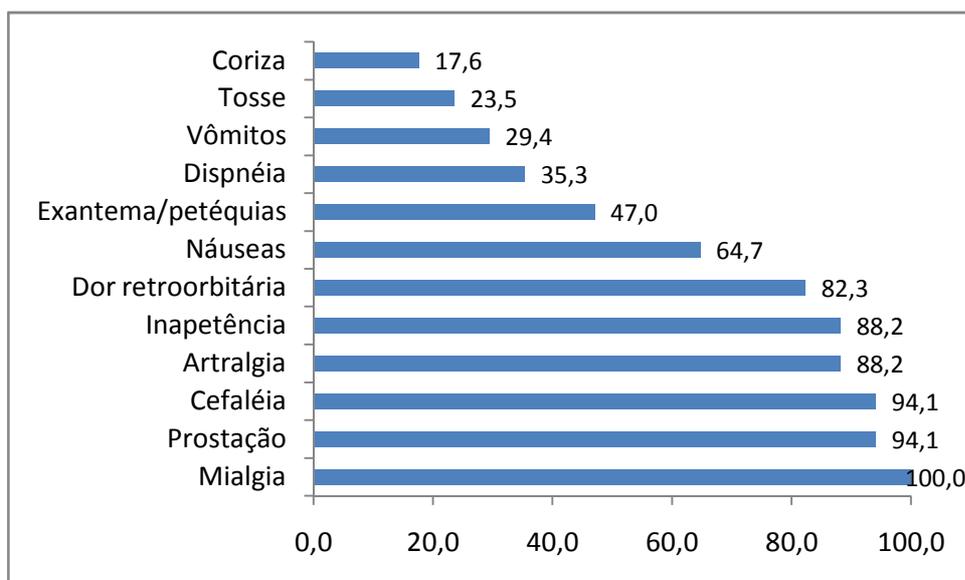


Figura 1 – Percentuais de sinais e sintomas em doentes com dengue. DF, janeiro a maio de 2008.

Observou-se que os percentuais das manifestações clínicas apresentadas pelas pessoas com dengue (Figura 1) tiveram uma variação bastante acentuada, que alcançou a totalidade dos casos quando se trata de mialgia. Em relação à prostração e à cefaléia, 94,0% dos doentes referiram essas manifestações, 88,2% assinalaram a artralgia e a inapetência enquanto 82,3% declararam a presença de

dor retroorbitária. A náusea esteve presente em mais de 60,0% dos casos. As menores proporções recaíram sobre os demais sinais e sintomas, cuja representatividade situou-se entre 17,0% e 47,0% dos doentes com dengue.

A Figura 2 mostra as manifestações clínicas apresentadas nos casos diagnosticados como rubéola nesta casuística.

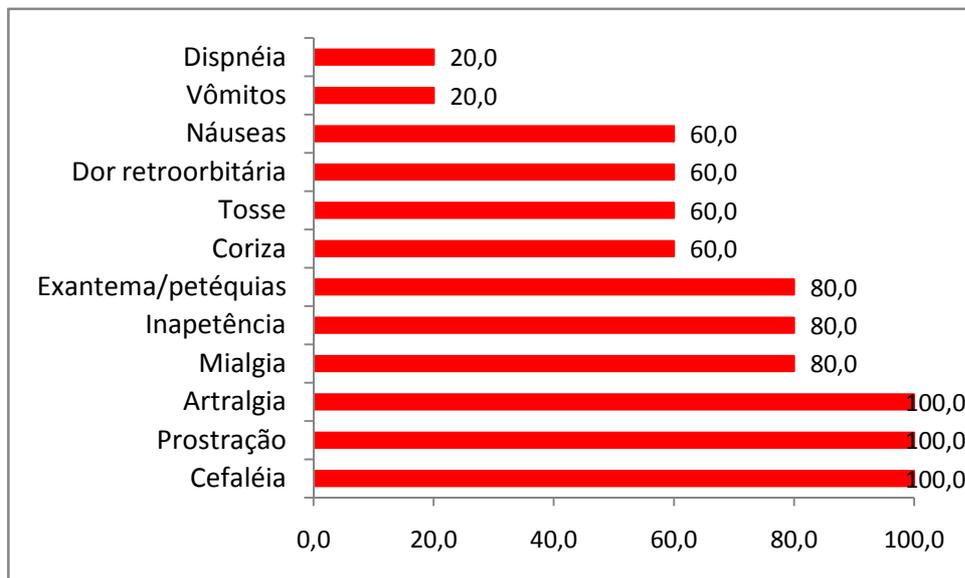


Figura 2 – Percentuais de sinais e sintomas em doentes com rubéola. DF, janeiro a maio de 2008.

Na análise da Figura 2, verificou-se que os sinais/sintomas mais presentes nos doentes com rubéola foram a artralgia, a prostração e a cefaléia, com manifestação na totalidade dos casos. Por sua vez, a mialgia, a inapetência e o exantema/petéquias fizeram parte dos sintomas e sinais apresentados por 80,0% dos doentes. Chama a atenção a presença de dor retroorbitária, sintoma muito comum na dengue, relatada por 60,0% das pessoas com rubéola. A representatividade dos demais sinais e sintomas referidos variou de 20,0% a 60,0%.

A Figura 3 relaciona os sinais e sintomas mencionados pelos pacientes com o diagnóstico de leptospirose nesta pesquisa.

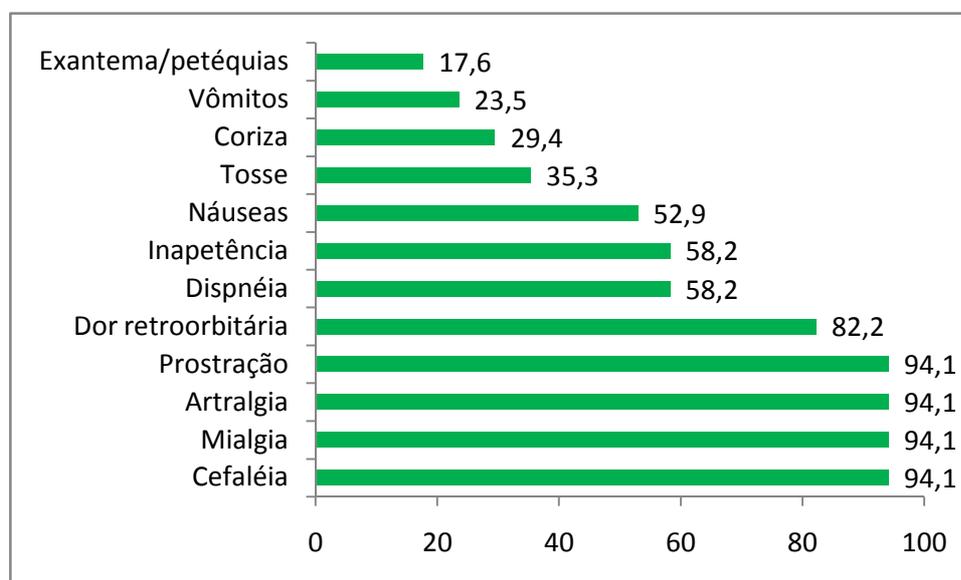


Figura 3 – Percentuais de sinais e sintomas em doentes com leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.

Ao avaliar os sinais e sintomas apresentados pelos doentes com leptospirose (Figura 3) observou-se que, em 94,1% dos casos, houve relato de cefaléia, de mialgia, de artralgia e de prostração. Em mais de 80,0% dos doentes também se observou a presença da dor retroorbitária. Os sinais/sintomas de náusea, inapetência e dispneia foram informados por mais de 50,0% dos casos, enquanto as manifestações de exantema/petéquias, de vômitos, de coriza e de tosse variaram em torno de 17,6% a 35,3% entre os entrevistados com leptospirose.

A Figura 4 apresenta as manifestações clínicas observadas nos casos classificados como DFI neste estudo.

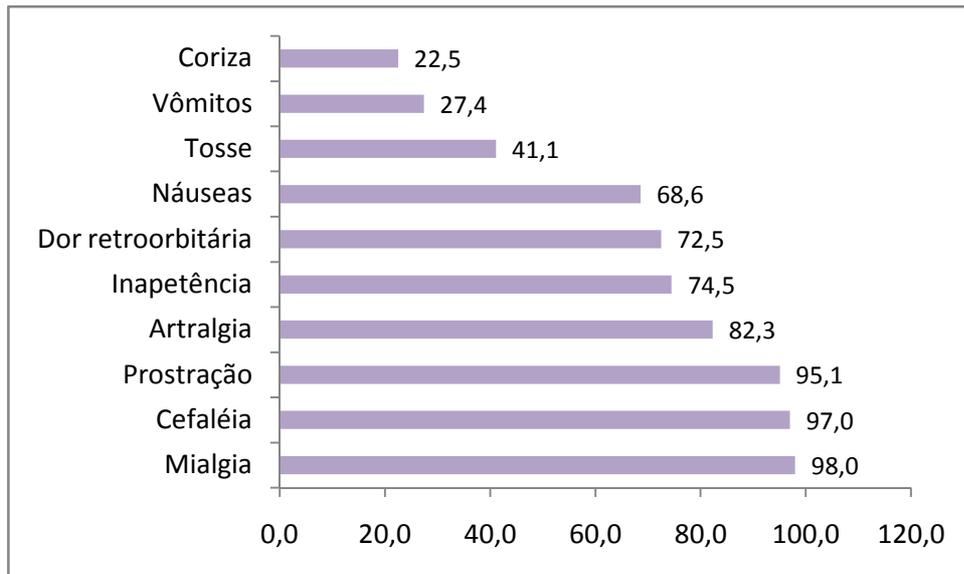


Figura 4 – Percentuais de sinais e sintomas em doentes com DFI. DF, janeiro a maio de 2008.

As manifestações clínicas apresentadas pelos participantes classificados como doentes com DFI (Figura 4), revelaram que os sinais e sintomas comuns à dengue, à rubéola e à leptospirose, também foram relatados nas doenças febris agudas indiferenciadas. Em quase 100,0% dos casos, verificou-se a presença da mialgia e da cefaléia. A prostração esteve presente em 95,1% dos doentes e a artralgia em 82,3%. A náusea, a dor retroorbitária, a inapetência e a artralgia, tiveram uma frequência que variou de 68,6 a 82,3%. Por sua vez, a coriza, o vômito e a tosse foram relatados por menos de 50,0% dos participantes.

A Tabela 7 apresenta a análise univariada dos participantes do estudo com diagnóstico de leptospirose, em relação a alguns fatores de risco.

Tabela 7 – Análise das exposições dos pacientes com leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.

Exposição	Leptospirose				RR (IC _{95%})	p
	Não		Sim			
	Nº	%	Nº	%		
Criação de animais					1,68	0,2892
Sim	39	81,2	9	18,7	(0,70 – 4,06)	
Não	64	88,9	8	11,1		
Contato com ratos					0,61	0,5341
Sim	19	90,5	2	9,5	(0,15 – 2,49)	
Não	82	84,5	15	15,5		
Caixa de gordura					0,61	0,7059
Sim	10	90,9	1	9,1	(0,09 – 4,23)	
Não	93	85,3	16	14,7		
Caixa d'água					–	1,0000
Sim	2	100	-	0,0		
Não	101	85,6	17	14,4		
Fossa					–	1,0000
Sim	2	100	-	0,0		
Não	101	85,6	17	14,4		
Terreno baldio					3,75	0,0135
Sim	7	58,3	5	41,7	(1,59 – 8,82)	
Não	96	88,9	12	11,1		
Lixo/entulho					1,62	0,4175
Sim	11	78,6	3	21,4	(0,53 – 4,95)	
Não	92	86,8	14	13,2		
Água/lama					1,70	0,2581
Sim	28	80	7	20,0	(0,70 – 4,10)	
Não	75	88,2	10	11,8		
Rio/córrego					1,62	0,4175
Sim	11	78,6	3	21,4	(0,53 – 4,95)	
Não	92	86,8	14	13,2		

p-valor para teste exato de χ^2

Ao analisar a Tabela 7, observou-se que as exposições relacionadas à criação de animais foram relatadas por 18,7% dos doentes, estabelecendo um risco relativo (RR) de 1,68 vezes ($p= 0,2892$) para leptospirose. O contato com ratos foi mencionado por 9,5% dos casos ($RR= 0,68$; $p= 0,5341$). A limpeza de caixa de gordura foi relatada por 9,1%, ($RR= 0,68$; $p= 0,7059$), enquanto a limpeza de caixa d'água e de fossa não foi realizada por nenhum dos doentes com leptospirose.

Quando consideradas as atividades executadas no meio ambiente, verificou-se que 41,7% dos pacientes diagnosticados com leptospirose tiveram contato com terreno baldio (RR= 3,75), com diferença estatisticamente significativa ($p= 0,0135$). O manuseio do lixo/entulho foi relatado por 21,4% dos pacientes com leptospirose (RR= 1,62; $p= 0,4175$). Quando a questão referia-se a contato com água/lama e rio/córrego, verificou-se resposta afirmativa em 20,0% (RR= 1,70; $p= 0,2581$) e 21,4% (RR= 1,62; $p= 0,4175$) dos sujeitos, respectivamente.

A Figura 5 relaciona os casos confirmados de dengue, de rubéola, de leptospirose e de DFI, considerando as localidades de residências. DF, 2008.

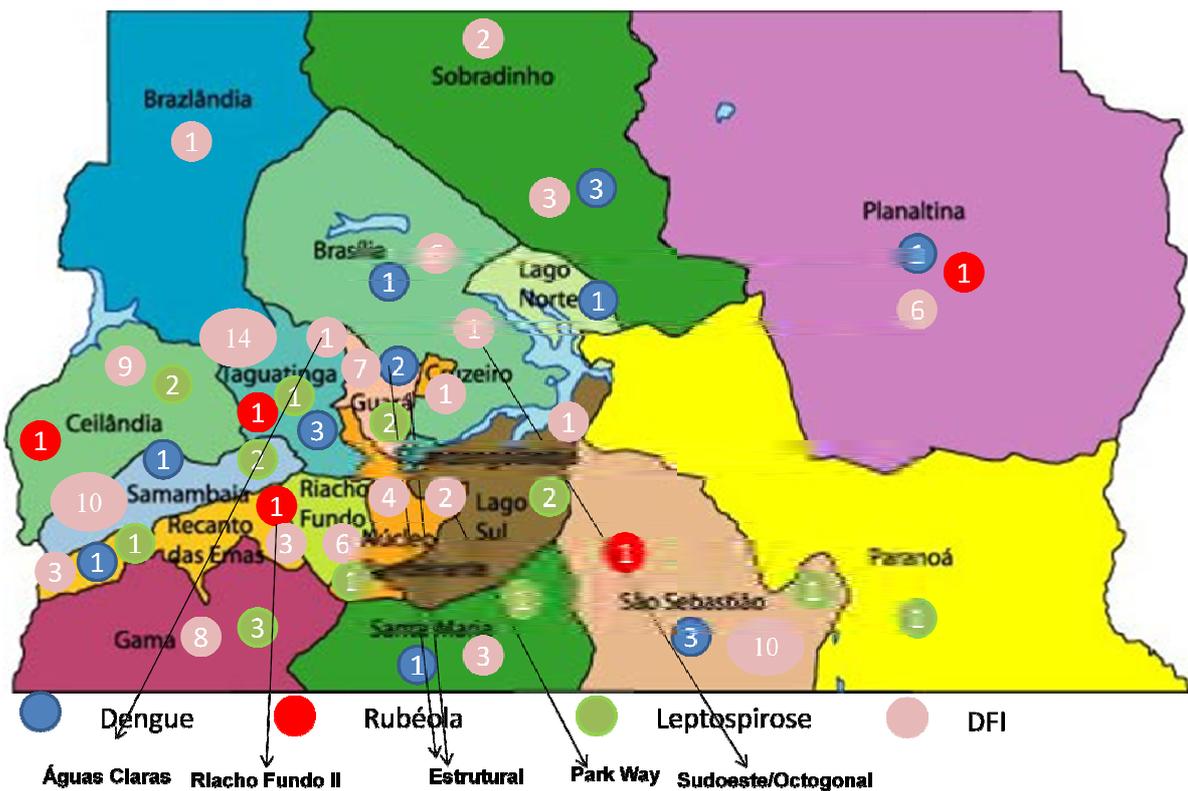


Figura 5 – Distribuição espacial de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo a localidade de residência. DF, janeiro a maio de 2008.

Observou-se, conforme mostra a Figura 5, que a distribuição espacial dos 17 doentes diagnosticados com dengue concentrou-se em 10 localidades, destacando-se Taguatinga, São Sebastião e Sobradinho II com três casos cada e Estrutural com duas ocorrências. As cinco transmissões de rubéola dispersaram-se por Ceilândia, Planaltina, Riacho Fundo II, São Sebastião e Taguatinga. As infecções de leptospirose abrangeram 11 localidades. O Gama teve três registros, seguido por Samambaia, Lago Sul, Guará e Ceilândia com duas confirmações. Quanto às DFI, foram observados 14 casos em Taguatinga, 10 em Samambaia e São Sebastião, respectivamente, nove em Ceilândia oito no Gama.

A Figura 6 mostra o quantitativo de casos confirmados de dengue, rubéola e leptospirose e o total de DFI, de acordo com o mês de início dos sintomas.

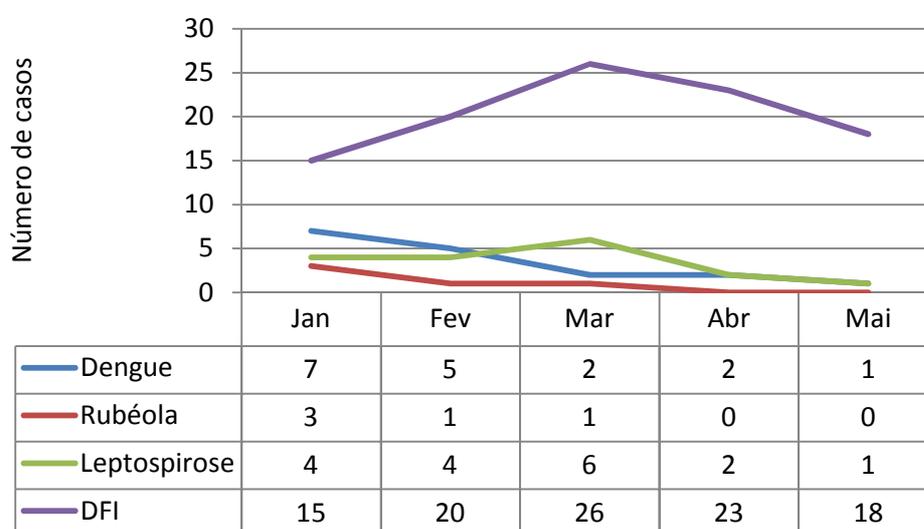


Figura 6 – Incidências de dengue, rubéola, leptospirose e DFI, segundo o mês de início dos sintomas, identificados na pesquisa. DF, janeiro a maio de 2008.

A Figura 6 indica que 14/17 dos casos confirmados de dengue e leptospirose e 5/5 dos diagnosticados por rubéola no período de janeiro a maio ocorreram no primeiro trimestre do ano. Por sua vez, a maior incidência dos demais casos, considerados como DFI, foi registrada nos meses de fevereiro a abril.

A Figura 7 revela, comparativamente, o número de casos de dengue diagnosticados nesta casuística, em relação ao total de casos confirmados no SINAN/SES-DF, entre janeiro e maio de 2008.



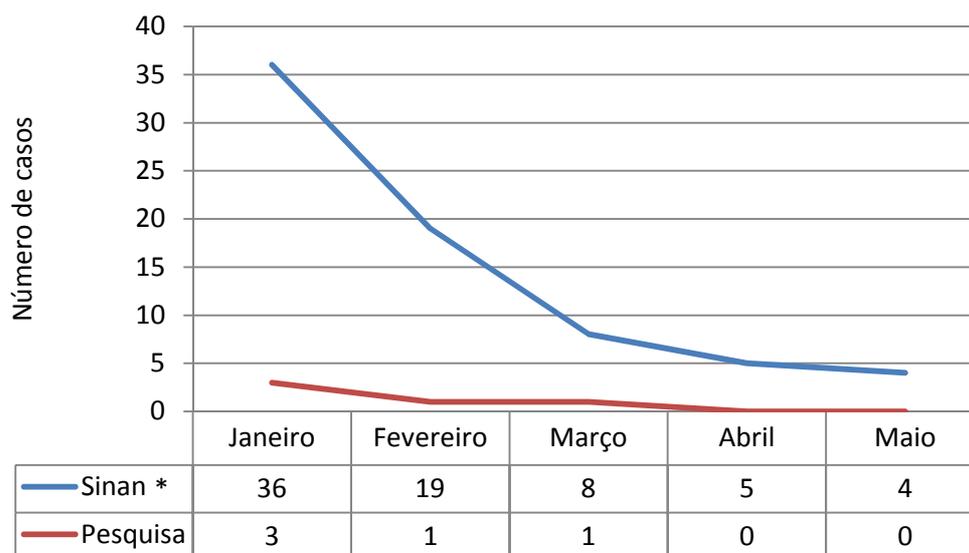
*Fonte: DIVEP/SVS/SES-DF

Figura 7 – Comparação das incidências de dengue identificadas na pesquisa com as incidências verificadas no SINAN/SES, segundo o mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.

Avaliando o número de casos de dengue identificados por mês de ocorrência (Figura 7) verificou-se uma queda gradativa na ocorrência dessa enfermidade ao longo do período considerado, concentrando-se, no mês de janeiro, a maior quantidade de diagnósticos, o que representou um adicional de 9,9% ao total de

casos confirmados pela vigilância epidemiológica nesse mês. Deve-se acrescentar, ainda, uma certa contradição entre os registros dos meses de janeiro a abril, de vez que, enquanto o quantitativo de casos confirmados por este estudo seguiu uma ordem decrescente, houve um aumento progressivo do número de doentes notificados pelo SINAN/SES .

Na Figura 8, o número de casos de rubéola diagnosticados nesta casuística é expresso comparativamente em relação ao total de casos confirmados no SINAN/SES-DF, no período janeiro a maio de 2008.



*Fonte: DIVEP/SVS/SES-DF

Figura 8 – Comparação das incidências de rubéola identificadas na pesquisa com as incidências verificadas no SINAN/SES, segundo o mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.

Ao comparar o quantitativo de casos de rubéola (Figura 8) identificados neste estudo com o total de doentes confirmados no sistema de informação da SES/DF, verificou-se que os resultados são semelhantes aos relativos à dengue, isto é, o número de doentes registrados no SINAN foi superior. Todavia, há coincidência no que se refere ao período de maior ocorrência dessa enfermidade, uma vez que é nos meses de janeiro a março que incide a maior concentração de casos em ambos os registros. No mês de janeiro observou-se um acréscimo de 8,3% de casos nas estatísticas oficiais a partir desta pesquisa. Por sua vez, verificou-se em ambas as fontes de dados importante redução das enfermidades nos meses subseqüentes, mostrando uma tendência de queda dessa doença no DF.

A Figura 9 ilustra, comparativamente, o número de casos de leptospirose diagnosticados nesta casuística, em relação ao total de casos confirmados no SINAN/SES, entre janeiro e maio de 2008.



*Fonte: DIVEP/SVS/SES-DF

Figura 9 – Comparação das incidências de leptospirose identificadas na pesquisa com as incidências verificadas no SINAN/SES, segundo o mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.

Ao se comparar o quantitativo de casos de leptospirose identificados neste estudo com o total confirmado na base de dados do SINAN da SES/DF (Figura 9), observou-se maior ocorrência nos meses de janeiro a abril, com queda em maio de 2008. Verificou-se também um quantitativo maior de casos confirmados neste estudo em todos os meses analisados, com um incremento de 200,0% em janeiro e abril, 300,0% em fevereiro e 120,0% em março. Ambas as fontes de dados revelam a concentração de doentes no mês de março.

A Figura 10 mostra a proporção de positividade, considerando os casos de dengue, rubéola e leptospirose, encontrados neste estudo.

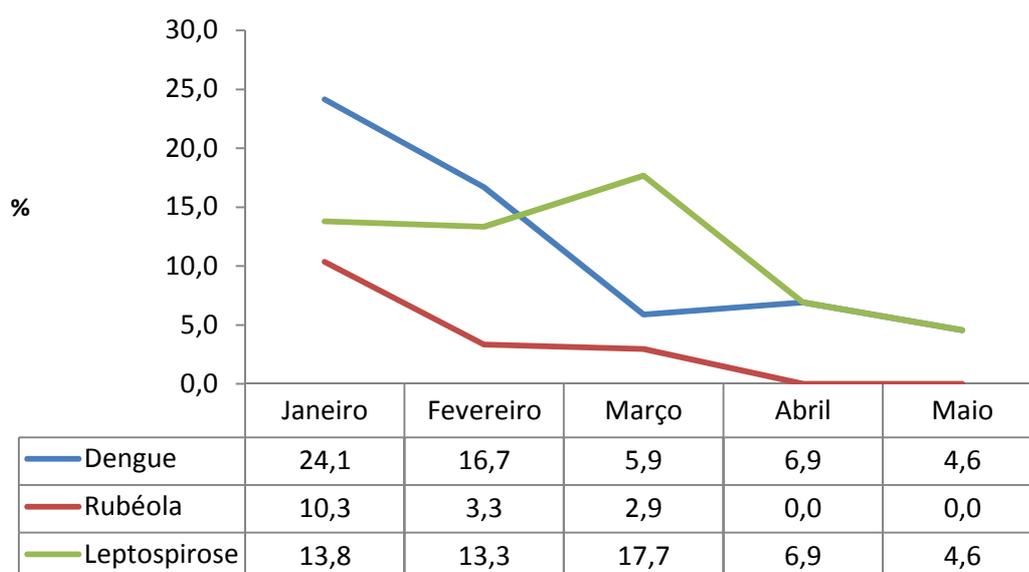
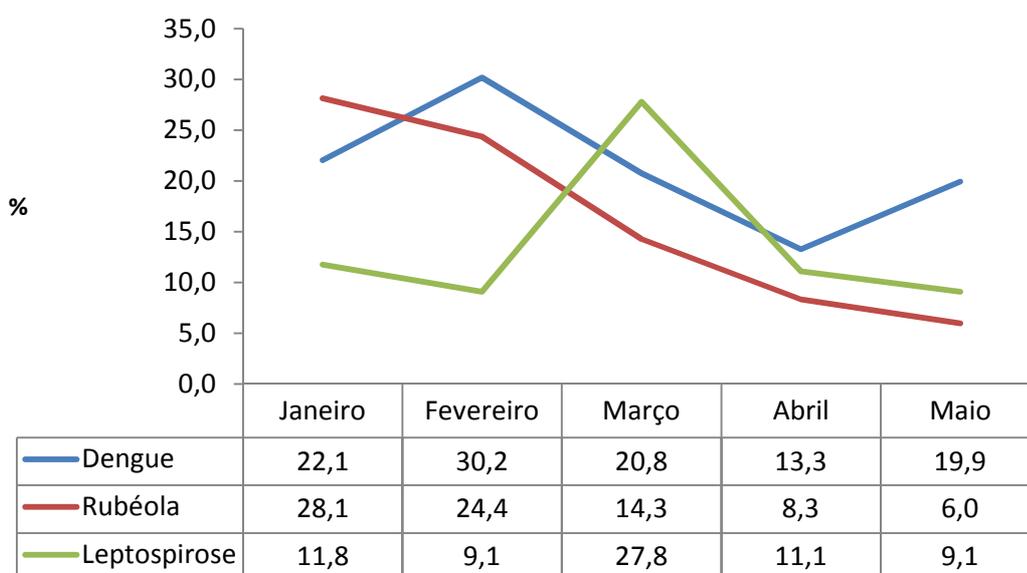


Figura 10 – Proporção de positividade de dengue, rubéola e leptospirose na pesquisa, por mês e início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.

A análise da Figura 10 permitiu observar a proporção de positividade de dengue, rubéola e leptospirose, considerando o mês do início dos sintomas. Para a dengue e a rubéola, verificou-se um percentual de positividade maior nos meses de

janeiro e fevereiro, tendo uma queda de 19,5% na dengue até o mês de maio e uma redução de 7,4% na rubéola de janeiro a março, não havendo confirmação de novas transmissões em abril e maio. Por sua vez, a leptospirose teve uma escassa variação nos dois primeiros meses do ano, aumentando em março e diminuindo entre abril e maio. Cabe ressaltar que a média de casos confirmados de leptospirose observada no período estudado foi de 11,3%.

A Figura 11 mostra a proporção de positividade de dengue, de rubéola e de leptospirose, a partir da análise do SINAN/SES-DF.



Fonte: DIVEP/SVS/SES-DF

Figura 11 – Proporção de positividade de dengue, de rubéola e de leptospirose verificadas no SINAN/SES, por mês de início dos sintomas. DF, janeiro a maio de 2008.

A análise da proporção de positividade da dengue, segundo os dados do SINAN, os maiores percentuais ocorreram em janeiro, fevereiro e março, com uma redução nos meses subseqüentes (Figura 11). Verificou-se, também, uma flutuação

dos percentuais, com um incremento da ordem de 8,1% em fevereiro, comparado com janeiro e de 9,4%, quando comparado com março. A média de dengue observada no período estudado foi de 22,5%. Ao considerar a rubéola, constatou-se uma proporção de positividade maior no primeiro trimestre e uma queda em abril e maio, situando-se em 22,1% a redução da confirmação de casos nos cinco meses observados. Quanto à leptospirose, a positividade mais elevada ocorreu em março (27,8%), oscilando entre 11,8% e 9,1% nos demais meses considerados.

Na comparação das taxas das duas fontes de dados, observou-se que a dengue apresentou maior ocorrência, alcançando, em janeiro, 24,1% e 22,1% e, em fevereiro, 16,7% e 30,2% nos registros do SINAN e desta pesquisa, respectivamente. Quando realizada a comparação dos dados de rubéola, nas duas fontes, o comportamento em ambas é de queda mês a mês. Em relação à leptospirose, esta pesquisa evidenciou uma maior positividade no primeiro trimestre, com uma variação de 13,3% a 17,7%, enquanto as informações do SINAN mostraram elevação da confirmação em março (27,7%), com uma pequena oscilação nos demais meses.

A Tabela 8 ilustra comparativamente, em números absolutos, os casos de dengue, de rubéola e de leptospirose confirmados na pesquisa, em relação ao total registrado no SINAN/SES-DF, no mesmo período do estudo.

Tabela 8 – Número e percentual de positividade de dengue, rubéola e leptospirose na pesquisa, em relação ao total de casos confirmados no SINAN/SES. DF, janeiro a maio de 2008.

Doença	Pesquisa	Sinan	%
Dengue	17	483	3,5
Rubéola	5	72	6,9
Leptospirose	17	10	170,0

* Fonte: DIVEP/SVS/SES-DF

A análise da Tabela 8, permite concluir que os achados referentes a dengue, a rubéola e a leptospirose representaram um percentual de 3,5%, 6,9% e 170,0%, respectivamente, em relação aos totais de casos confirmados existentes no SINAN/DF, no período de janeiro a maio de 2008.

VI. DISCUSSÃO

O desenvolvimento deste estudo apresentou algumas limitações, destacando-se, dentre elas, a inexistência de informação sobre o intervalo de tempo ocorrido entre a primeira sorologia e o início dos sintomas, devido à inconsistência nos dados indicativos da data de coleta dos exames, constantes nos relatórios epidemiológicos. Essa dificuldade inviabilizou também investigar se os sujeitos com sorologia reagente para dengue, na convalescença, tinham ou não realizado precocemente a primeira sorologia. Outra limitação refere-se ao fato de não se dispor de reagentes monoclonais para a dengue, o que impediu a identificação dos sorotipos circulantes no DF. A avaliação de possíveis respostas secundárias às infecções pelo vírus da dengue foi prejudicada por inacessibilidade a reagentes IgG, inviabilizando a realização de testes em amostras com soros pareados. Finalmente, o fato de não ser considerada a viabilidade do uso do teste de microaglutinação impediu que fossem identificados os sorovares responsáveis pelas infecções de leptospirose.

Os resultados encontrados nesta casuística após o estudo de casos descartados de dengue conduziram ao diagnóstico adicional de 27,1% das doenças febris agudas, sugerindo que a incidência da dengue, da rubéola e da leptospirose foi subestimada no Distrito Federal, no período considerado.

Alguns estudos conduzidos na América do Sul sobre doenças febris agudas, como o da Venezuela, realizado no período de janeiro a dezembro de 1998, estabeleceram a etiologia em 77,9% dos casos, envolvendo o diagnóstico de dengue, de rubéola, de Epstein-Barr e de citomegalovírus (LEÓN *et al.* 2004). No Peru, entre maio de 2004 a abril de 2005, foram identificados 65,4% de enfermidades, incluindo malária, leptospirose, dengue, Rickettsioses e Bartonelosis em síndromes febris agudas (TROYES *et al.* 2006).

Ao considerar os resultados alcançados nos estudos mencionados, deve-se levar em conta que o tempo de duração dessas pesquisas foi de um ano, enquanto o presente trabalho restringiu-se a cinco meses – limitando as comparações dos

achados. Todavia, os resultados mostram a importância da investigação de doenças febris agudas indiferenciadas em cenários epidemiológicos com diversidade de circulação de agentes etiológicos.

Ainda no que diz respeito aos resultados alcançados no âmbito do presente estudo de vigilância das síndromes febris agudas, observou-se uma confirmação no diagnóstico de dengue em 11,8% dos casos analisados. Um estudo realizado em Barbados nos anos de 1995, 1996 e 1997 identificou uma incidência de dengue da ordem de 44,0%, 33,0% e 42,0%, respectivamente, em pacientes com sorologia negativa para leptospirose (LEVETT *et al.* 2000). Por sua vez, León *et al.* (2004) estudaram as síndromes febris agudas exantemáticas em 1998, em Zulia, na Venezuela, constatando que 40,6% das infecções foram causadas pelos vírus da dengue. Outra experiência realizada no Vietnã, entre 2001 e 2002, utilizando amostras de soro pareadas de doentes com manifestação febril aguda indiferenciada, procedentes das áreas de transmissão de malária, encontrou uma taxa de 33,6% de infecção aguda primária de dengue e 57,1% de infecção passada de dengue (PHUONG *et al.* 2006).

Deve-se levar em conta, ao analisar esses achados, que fatores macrodeterminantes tais como o ambiente físico – temperatura, atitude, umidade e regime de chuvas – e o ambiente social – densidade populacional, urbanização não planejada, precárias condições de moradia, baixa qualidade e quantidade insuficiente de saneamento básico, dentre outros – influenciam a ocorrência de surtos e de epidemias de dengue. Também estão implícitos nesse processo, fatores microdeterminantes, não somente relacionados ao vírus, tais como os sorotipos circulantes, o nível de viremia e a virulência das cepas, mas também ao vetor, incluindo a densidade vetorial, a capacidade vetorial, a resistência a medidas de controle, dentre outros, sendo que todos esses aspectos, de alguma forma, contribuem e estão envolvidos na ocorrência da dengue (TORRES, 2005).

Embora esses fatores tenham sido pouco estudados no DF, é possível assinalar que a presença de bons indicadores sociais e de adequada infra-estrutura de saneamento básico, associados a um baixo adensamento populacional (DISTRITO FEDERAL, 2008) e a reduzidos índices de infestação predial do *Aedes aegypti* (DISTRITO FEDERAL, 2009), podem estar contribuindo favoravelmente para

a manutenção do baixo risco de transmissão de dengue no Distrito Federal (BRASIL, 2009).

As análises realizadas no âmbito do presente estudo detectaram uma incidência de rubéola de 4,0%. Um levantamento epidemiológico com base em síndromes febris agudas exantemáticas concluído por León *et. al.* (2004) em Zulia, na Venezuela, no período de janeiro a dezembro de 1998, estabeleceram o diagnóstico de 21,0% de casos de rubéola. Ainda na Venezuela, no período de 1998 a 2001, outro estudo, ao investigar as infecções com o diagnóstico presuntivo de dengue, encontrou uma incidência de 1,2% de rubéola (VALERO & MALDONADO, 2006). Em Yucatán – México, estudo realizado nos anos de 1988 a 2001, a partir de suspeitos de dengue, mostrou uma detecção de 10,0% de sujeitos com rubéola (BUSTOS *et al.* 1990). Em Manaus - Amazonas, a implantação da vigilância em síndromes febris agudas indiferenciadas, nos anos de 1998 e 1999, permitiu um diagnóstico de rubéola em 33,2% das amostras descartadas para dengue (FIGUEIREDO *et. al.* 2004). Por sua vez, Oliveira *et. al.* (2008), investigaram doenças exantemáticas no Estado de Pernambuco entre 2001 e 2004 e identificaram 2,8% de rubéola.

Os resultados dos estudos mencionados revelaram que as investigações realizadas a partir de síndromes febris agudas exantemáticas apresentaram uma variação no diagnóstico de rubéola de 2,8% a 21,0%. Todavia, ao considerar as enfermidades febris agudas com diagnóstico presuntivo de dengue, as incidências de rubéola mostraram uma variação maior, situada entre 1,2% e 33,2%. Os achados desta casuística ficaram dentro dos intervalos mencionados, com uma incidência maior que as verificadas por Valero & Maldonado, que utilizaram casos com suspeição de dengue, e acima da verificada por Oliveira *et al.* em Pernambuco, que trabalharam com doentes exantemáticos. Essa constatação permitiu verificar que é possível investigar os doentes com rubéola a partir de casos suspeitos de dengue, com resultado favorável para a vigilância.

Ademais, a ampla circulação do vírus da rubéola em alguns municípios brasileiros, em 2007 (BRASIL, 2008), teve como reflexo um surto no DF. Nesse ano, foram confirmados 30,8% das notificações de suspeitos de rubéola e, em 2008,

12,7% de casos notificados na Capital brasileira. (DISTRITO FEDERAL, 2009). A detecção de 4,0% de rubéola neste estudo remete à possibilidade de que a baixa incidência de casos esteja relacionada à circulação do vírus no DF, remanescente do surto do ano anterior ao estudo. Enfim, o achado revelou a importância da vigilância sindrômica agregada a casos suspeitos de dengue, uma vez que, além de minimizar as subnotificações, permite identificar a transmissão viral com manifestações brandas não detectadas pelo sistema de saúde. Sobretudo, essa estratégia de vigilância poderá também contribuir para a adoção de medidas oportunas de controle, tendo em vista os compromissos internacionais assumidos pelo Brasil, em 1992 e 1995, para a erradicação do sarampo e a eliminação da rubéola nas Américas (BRASIL, 2003).

Em relação à leptospirose, este estudo encontrou uma incidência de 14,1%. Em outros trabalhos realizados utilizando a vigilância sindrômica – dentre eles o de Libraty *et al.* (2007), com crianças residentes na área semi-rural da cidade de *Kamphaeng Phet* e região metropolitana de *Bangkok* - Tailândia, entre 1994 e 1999 – depois de descartada a infecção por dengue, foram encontradas as incidências de 19,0% e de 1,6% de leptospirose, respectivamente. Em Porto Rico, no ano de 1996, observou-se uma incidência de 7,0% de leptospirose dentre os casos negativos de dengue, no período anterior a uma tempestade e de 27,0%, no posterior ao fenômeno natural (SANDERS *et al.* 1999). Em Barbados, entre 1995 e 1997, Levett *et al.* (2000) assinalaram uma taxa de leptospirose de 22,0%, 31,0% e 42,0%, respectivamente, após epidemia de dengue. No Brasil, em Mato Grosso do Sul, nos anos de 2000 e 2001, um estudo desenvolvido em suspeitos de dengue e hepatite viral identificou uma taxa de 15,9% de leptospirose (SOUZA *et al.* 2007).

A incidência encontrada nos estudos mencionados variou de 1,6% a 42,0%, sendo que os dados observados nesta pesquisa ficaram dentro desse intervalo. Todavia, a incidência verificada no DF pode ser compreendida como elevada, possivelmente em função da própria epidemiologia da leptospirose, uma vez que está relacionada a fatores sócio-econômicos, culturais e ambientais. Os dados também sugerem que o envolvimento dos entrevistados em atividades ocupacionais específicas parece ter sido responsável pelo adoecimento por leptospirose. Ressalta-se que, nessa região, não é comum a ocorrência de surtos e epidemias, não há registro de enchentes e o lazer aquático é limitado. Além disso, a oferta de

saneamento básico se dá em quase 100,0% das Regiões Administrativas, a população é predominantemente urbana e a grande maioria desse contingente exerce atividades comerciais e de serviços públicos, consideradas de baixo ou de nenhum risco para infecção por *leptospira*.

Sobretudo, ficou evidente que, parte dos doentes com manifestação oligossintomática de leptospirose que procuram o sistema de saúde do DF, foi submetida ao exame sorológico de dengue, e que o uso da ferramenta sindrômica permitiu o esclarecimento diagnóstico, ratificando os trabalhos mencionados anteriormente por Sanders *et al.* (1999), Levett *at al.* (2000), Libraty *et al.* (2007) e Souza *et al.* (2007).

Na avaliação dos doentes em relação à variável sexo, observou-se uma predominância de mulheres para os casos confirmados de dengue, de rubéola e de leptospirose. No que diz respeito à idade, considerando ambos os sexos, identificou-se que o grupo de adultos foi o mais implicado nesses eventos. Entretanto, não houve diferença estatística na comparação dessas doenças com o sexo ($p=0,9568$) e com a idade ($p=0,1854$).

Os dados do SINAN da SES/DF, no período de 2001 a 2008, mostraram um perfil da dengue com uma maior proporção em mulheres e pessoas adultas (DISTRITO FEDERAL, 2009c). Um estudo relativo à epidemiologia dessa doença no Brasil mostrou que, nos anos de 1998 a 2002, cerca de 50,0% das infecções acometeram pessoas maiores de 20 anos e a razão de sexo observada foi de 1:1 (SIQUEIRA JR *et al.* 2005). Por sua vez, quando considerados os países asiáticos, o padrão de transmissão da dengue ao longo dos anos apresentou ciclos envolvendo crianças e adultos, com maior acometimento de indivíduos masculinos (RAHMAN *et al.* 2002; GUHA-SAPIR; SCHMMER, 2005; NEERAJA *et al.* 2006; HALSTEAD, 2006; KANAKARATNE *et al.* 2009). Em Cuba, no período de 2001 a 2002, os casos de FHD/SCD foram mais comumente observados em homens adultos (GONZÁLEZ *et al.* 2005). Por sua vez, no México (2001-2002), a maior ocorrência de dengue foi verificada no grupo feminino e em adultos de ambos os sexos (ESPINOZA-GÓMEZ *et al.* 2003).

Conforme esses registros, os dados de dengue no DF revelam maior incidência em mulheres e pessoas adultas, resultado compatível com o do estudo realizado no México. Por outro lado, um estudo nacional não mostrou diferença na incidência de casos de dengue entre a população feminina e a masculina. Embora não se conheçam os fatores determinantes para uma maior transmissão da dengue em homens ou mulheres, o fato de haver uma ampla dispersão do *Aedes aegypti* no ambiente doméstico pode ser indicativo da maior incidência entre o grupo feminino. Sabe-se que a permanência das mulheres no domicílio é proporcionalmente mais elevada que a dos homens, circunstância essa que pode ser a explicação para predominância feminina nos casos de dengue no DF. Ressalta-se, no entanto, que essa hipótese tem limitação, de vez que a incidência levantada entre as crianças é baixa, apesar de, em geral, permanecerem maior tempo em casa. Por outro lado, cabe mencionar que a clínica da dengue nas crianças não se manifesta na forma clássica da doença, dificultando o diagnóstico, conforme mostrado por Rodrigues *et al.* (2005), em um estudo transversal realizado em Belo Horizonte no período de 2002 a 2003, utilizando crianças com doença febril indiferenciada, e confirmou a presença de dengue em quase 51,0% dos casos e um valor preditivo positivo de 62,5% para a definição de caso suspeito utilizada pelo Ministério da Saúde.

Ao avaliar os casos de rubéola, este estudo detectou cinco doentes com a enfermidade, sendo três (60,0%) mulheres e 80,0% com idade de 20 a 29 anos, em ambos os sexos. Um estudo realizado no Estado de Pernambuco no período de 2001 a 2004 verificou uma maior frequência da infecção entre as mulheres (56,3%). Quando considerada a idade entre as pessoas com rubéola, os grupos de 1 a 4 anos (40,6%) e de 20 a 39 anos (25,0%) foram os mais representados (OLIVEIRA, *et al.* 2008). Oliveira *et al.* (1999), realizando estudo com manifestações articulares em doentes exantemáticos, em Niterói-RJ, concluíram que 44,4% dos casos de rubéola acometeram mulheres, e 65,0% das pessoas enfermas pertenciam ao grupo de idade de 15 ou mais anos, em ambos os sexos. Adicionalmente, os dados do surto dessa doença verificado no Brasil em 2007, revelaram que 60,0 % dos casos notificados atingiram a população masculina de 20 a 39 anos (BRASIL, 2008). Na Venezuela, observou-se que 87,0% dos casos notificados de rubéola tiveram os adultos de 21 a 50 anos como foco da doença, sem descrição da distribuição quanto ao sexo (LEÓN *et al.* 2004).

Cabe salientar que, em todas as casuísticas apresentadas, a mulher foi a mais vitimada pela rubéola. No entanto, quando considerada a idade, o sexo não é significativo de distinção entre os acometidos por essa enfermidade. Os resultados do recente surto no Brasil vêm mostrando a contribuição importante dos homens não vacinados na manutenção da doença e na cadeia de transmissão da rubéola para as mulheres.

Considerando a leptospirose, os achados desta casuística mostraram que 58,8% das transmissões ocorreram em mulheres e que 82,4% acometeram as idades de 20 anos e mais, em ambos os sexos. Alguns trabalhos realizados no Brasil identificaram uma maior concentração da transmissão de leptospirose entre homens, conforme observado em Belo Horizonte – Minas Gerais, no ano de 1995, em estudo que mostrou 89,5% de leptospirose em homens, com uma representatividade de 73,2% dos casos na faixa etária de 10 a 40 anos (FIGUEIREDO *et al.* 2001). Uma pesquisa de série histórica envolvendo doentes de leptospirose realizada no Estado de São Paulo no período de 1969 a 1997, concluiu que 87,0% das transmissões acometeram os homens e, em 51,6% dos casos, os doentes tinham idade de 20 a 60 e mais anos, atingindo homens e mulheres (ROMERO *et al.* 2003). No México, na Cidade de Yucatã, estudo de soroprevalência realizado nos anos de 1998 a 2000, a partir de 400 amostras de soro, encontrou-se uma incidência de 54,4% de transmissão em mulheres e de 98,2% envolvendo pessoas de 15 a 50 e mais anos de idade (VADO-SÓLIS *et al.* 2002). Por sua vez, no Peru, nos anos de 1994 a 2004, identificou-se uma transmissão de 59,0% dos casos em homens e uma proporção maior na faixa etária de 10 a 40 anos em ambos os sexos (CÉSPEDES *et al.* 2006). Na Tailândia, entre 1998 e 2003 foram observados 86,0% dos casos de leptospirose em homens com uma média de idade em torno de 33 anos para homens e mulheres (MYINT *et al.* 2007). Também na Tailândia, Wuthiekanun *et al.* (2007), encontraram 85,0% de casos com leptospirose em homens, com relato médio de idade de 35 anos, com variação entre 10 a 68 anos, em ambos os sexos entre os anos de 2003 e 2004.

Tendo em vista a literatura nacional e internacional que vem de ser citadas, pode-se dizer que a leptospirose é uma doença mais comum em homens adultos,

afirmação que difere dos achados desta casuística. Essa distinção entre os resultados sugere que, provavelmente, a epidemiologia dessa doença no DF esteja mais relacionada a uma transmissão no ambiente doméstico, enquanto os dados de Brasil e de outros países reportem-se mais diretamente a um padrão de transmissão ocupacional, o que poderia explicar a predominância de risco de adoecimento no homem adulto.

Ao considerar a raça/cor auto-referida pelos pacientes entrevistados, verificou-se uma diferença estatística entre as doenças pesquisadas e a raça/cor ($p=0,0351$), induzindo a uma associação da dengue à raça/cor branca e negra, da rubéola à raça/cor branca e da leptospirose à raça/cor parda. Ao estudar o risco de desenvolver febre hemorrágica da dengue, Torres (2005) verificou que a raça branca apresentou maior incidência quando comparada à negra. Quanto à rubéola e à leptospirose, os dados de 2007 e 2008 do Brasil mostraram que quase 60,0% dos doentes eram da raça branca (BRASIL, 2004). Em outro estudo realizado entre 1993 e 1997, envolvendo casos graves de leptospirose atendidos em hospital de referência em Salvador – Bahia, considerando a variável raça, constatou-se que 24,0% dos pacientes eram negros, 24,4% de cor branca e 69,8%, mulatos (COSTA *et. al.* 2001).

Os resultados desta casuística coincidem com os achados divulgados na literatura brasileira no que se refere à rubéola, mas há discordância quando se trata de casos notificados de dengue e de leptospirose.

Ao analisar os dados concernentes à escolaridade, verificou-se que os doentes com 1 a 3 anos de estudo são os mais afetados pela dengue e pela leptospirose, enquanto os que estudaram 12 ou mais anos estão mais sujeitos à rubéola, com diferença estatística ($p=0,0096$). Vasconcelos *et al.* (1998), ao considerar a variável escolaridade em casos de dengue no Ceará, em 1994, não encontraram correlação positiva com a ocorrência da doença. Por sua vez, em Salvador-Bahia no ano de 1998, Teixeira *et al.* (2003) constataram que quanto maior o nível de escolaridade, menor a incidência de dengue. Nos casos de dengue confirmados nos anos de 2007 e 2008, no DF, detectou-se uma proporção maior dos doentes que tinham de 4 a 7 anos de estudo, enquanto parte dos casos de rubéola e

de leptospirose estavam sem informação desse dado, inviabilizando a comparação (Distrito Federal, 2009c). Ainda quanto à questão da escolaridade, Dias *et al.* (2007) observaram associação entre o menor grau de instrução e a leptospirose, em Salvador-Bahia.

Ao comparar os achados desta pesquisa com os registrados na literatura, ainda que seja possível admitir que o grau de instrução exerceu alguma influência na incidência de doenças como a dengue e a leptospirose, por estarem relacionadas às condições ambientais e de trabalho, é oportuno lembrar que essa relação não é unicausal.

No que diz respeito à variável ocupação, observou-se que, dentre os dezessete casos diagnosticados como dengue, somente para as atividades de professor e de dona de casa houve mais de um registro. As demais ocupações tiveram um único registro de caso, com variação profissional de zelador a advogado. Dentre os cinco doentes com rubéola, cada um apresentou uma ocupação distinta, dos quais três – auxiliar de cabeleireiro, administrativo e de serviços gerais – trabalhavam diretamente com o público, o que, possivelmente, poderia representar um risco de contato com alguém doente ou infectado. Em relação à leptospirose, observaram-se duas manifestações entre estudantes e duas em comerciantes. Por sua vez, entre os doentes com leptospirose, seis exerciam ocupações com potencial de risco para a infecção por *leptospira*, a saber, tosadora de animais, jardineiro, chacareiro, agricultor, auxiliar de veterinária e agente de vigilância ambiental em saúde.

Quanto à ocorrência de dengue e de rubéola relacionada à ocupação, não se encontrou qualquer referência à abordagem dessa questão na literatura pesquisada.

De acordo com Everard *et al.* (1995 *apud* Almeida *et al.* 1999), a leptospirose não é uma doença eminentemente ocupacional, tendo os fatores sociais e ambientais forte influência na transmissão. Almeida *et al.* (1999), realizaram estudo de soroprevalência de anticorpos anti-*leptospira* em soro de trabalhadores de saneamento ambiental de Pelotas – RS, revelando associação

entre essa doença e o tipo de trabalho desenvolvido. Souza *et al.* (2007) constataram que a maior incidência de leptospirose se deu em trabalhadores da área de agropecuária, pesca e assemelhados, assim como em Ciego de Ávila e em San Luis – Cuba. No Peru, além de manifestar-se entre agricultores, a leptospirose foi assinalada entre trabalhadores em canis, veterinários, estudantes, militares e trabalhadores de construção civil (CÉSPEDEZ *et al.* 2006).

As descrições realizadas pelos entrevistados neste estudo permitiram supor que algumas das ocupações exercidas pelos doentes com leptospirose predispueram a infecção por *leptospira sp.*

Nesta casuística, os sinais e sintomas mais evidentes foram mialgia, cefaléia, prostração, artralgia, dor retroorbitária e inapetência. Essas manifestações clínicas estão presentes na definição de caso suspeito de dengue e apareceram num percentual acima de 70,0% das ocorrências, quando consideradas todas as doenças. Numa abordagem da doença separadamente, essas sintomatologias estiveram presentes em mais de 80,0% nos casos de dengue, de rubéola e de leptospirose, exceto a dor retroorbitária nos doentes com rubéola (60,0%). Na comparação das manifestações clínicas apresentadas pelos entrevistados e as doenças pesquisadas, verificou-se uma diferença estatística significativa em relação à dispnéia para a dengue e a leptospirose ($p=0,0124$). Da mesma forma, o exantema/petéquias teve forte associação estatística com a dengue e a rubéola ($p=0,0007$).

Troyes *et al.* (2006), ao investigar a síndrome febril aguda nos anos de 2004 e 2005 no Peru, identificaram, entre os doentes com dengue e leptospirose, a presença de cefaléia, de prostração e de dor retroorbitária em proporções abaixo das mencionadas nesta pesquisa, cabendo ressaltar que os pesquisadores não tinham o registro dessas informações de todos os participantes.

Estudo conduzido por Díaz *et al.* (2006), na Colômbia nos anos de 2003 e 2004, de casos de síndromes febris agudas, identificou o exantema como fator independente estatisticamente associado à suspeição precoce de dengue. No município do Rio de Janeiro em 2001 e 2002, em avaliação sobre a manifestação clínica em casos de dengue associados aos respectivos sorotipos circulantes,

constatou-se que os indivíduos infectados por DEN-3 tiveram uma chance de 3,61 vezes maior de apresentar exantema do que os infectados com DEN-1 (PASSOS *et al.* 2004). Por sua vez, Juárez *et al.* (2005), investigando a definição de caso suspeito de dengue, no Peru em 2005, encontraram baixa sensibilidade do exantema nos casos de dengue, quando diagnosticados por isolamento viral nos primeiros quatro dias de infecção, com incremento da sensibilidade após o quinto dia da doença.

León *et al.* (2004) ao analisar a sintomatologia entre as doenças exantemáticas, rubéola e dengue, na Venezuela em 1998, observaram freqüências mais elevadas de cefaléia (67,9% e 57,4%), de mialgia (58,9% e 32,4%) e de artralgia (69,6% e 43,5%), respectivamente. Contudo, o exantema esteve presente em 100,0% dos casos de rubéola e em 56,5% dos enfermos com dengue.

Em Porto Rico, um estudo realizado em 1996, tendo como base a investigação sindrômica de leptospirose, a partir de casos presuntivos de dengue, apresentou 94,0% de mialgia, 95,0% de cefaléia, 94,0% de dor retroorbitária e 40,0% de exantemas (SANDERS *et al.* 1999). Ainda em Porto Rico, outro estudo conduzido a partir de suspeições de dengue, no período de 1996 a 1997, mostrou 100,0% de mialgia, 88,0% de cefaléia, 43,0% de dor retroorbitária e 36,0% de exantema (BRUCE *et al.* 2005).

Os resultados encontrados nesta casuística, quando comparados com os mencionados na resenha bibliográfica que vem de ser feita, assemelham-se, no que diz respeito à dengue e à leptospirose, mas as semelhanças não se confirmam quando se trata da rubéola, tendo em vista que parte das manifestações clínicas apareceram em mais de 80,0% dos casos. Provavelmente, essa constatação seja decorrente da escassez de casos confirmados e do breve tempo de observação. Por sua vez, a significativa associação do exantema nos episódios de dengue remete à importância de acrescentar essa enfermidade como diagnóstico diferencial da rubéola, na prática da vigilância epidemiológica. Ademais, a ocorrência da dengue de forma endêmica pode induzir o profissional de saúde a valorizar muito esse diagnóstico clínico e desconsiderar a possibilidade de outras nosologias, entre elas a hipótese de leptospirose branda. (OLIVEIRA, *et al.* 2008).

A análise de exposições para leptospirose evidenciou um baixo risco relativo para as atividades com criação de animais (RR= 1,68), contato com lixo/entulho e água de rio/córrego (RR= 1,62), respectivamente, água/lama (RR= 1,70), sem diferença estatística significativa. O contato com rato e a limpeza da caixa de gordura mostraram um risco relativo de 0,68, sem associação estatística. Provavelmente, houve um viés de resposta do entrevistado, uma vez que o contato com rato e a limpeza da caixa de gordura não representam proteção contra *leptospira*. Por sua vez, a execução de atividades em áreas de terreno baldio mostrou um risco relativo de 3,75 vezes, com uma forte diferença estatística ($p=0,0135$).

A literatura tem apresentado diversos padrões epidemiológicos de transmissão da *leptospira sp* para o ser humano. Dentre as formas de contágio, o contato com água contaminada por urina de rato, principalmente no período de chuvas (BARCELLOS *et al.* 2001; TASSINARI *et al.* 2004) e as atividades ocupacionais e recreacionais em águas pluviais e fluviais são as mais citadas pelos autores como formas de transmissão dessa enfermidade (SWAPNA *et al.* 2006; SEGHAL *et al.* 2006). A leptospirose também tem sido associada às condições sócio-econômicas da população, sendo freqüente em comunidades com pouco ou nenhum acesso a saneamento básico, nos grandes conglomerados habitacionais localizados em favelas e invasões (SILVA *et al.* 2003; BARCELLOS *et al.* 2003; SOUZA *et al.* 2007). Os dados de leptospirose no DF, nos anos de 2002 a 2006, mostraram que, em 68,0% dos casos confirmados, a infecção provavelmente se deu no ambiente domiciliar e de trabalho (DISTRITO FEDERAL, 2006). Nesse cenário epidemiológico merece destaque o fato de que a maioria das transmissões por leptospirose desta casuística provavelmente esteja relacionada ao ambiente doméstico e de trabalho, uma vez que a hidrografia e a localização das residências não favorecem a ocorrência de inundações.

No que concerne à distribuição espacial, as transmissões de dengue foram registradas em dez das 29 RA, representando uma dispersão por 34,5% das RA. A maior concentração de casos foi verificada nas RA de São Sebastião, Sobradinho II e Taguatinga com três registros cada uma. A leptospirose dispersou-se em onze das

29 RA, ou seja, em 37,9% das localidades. A rubéola distribuiu-se em Ceilândia, São Sebastião, Taguatinga, Riacho Fundo II e Planaltina, totalizando 17,2% das RA.

É oportuno ressaltar que as localidades com registros de dengue tornaram-se endêmicas no Distrito Federal desde o ano de 2002. Dentre as RA com casos de leptospirose, verificou-se que o total de ocorrências de leptospirose nessas localidades variou de 1 a 15 transmissões, no período de 2002 a 2006. (DISTRITO FEDERAL, 2006). Quanto à distribuição da rubéola, as cidades de Ceilândia, São Sebastião, Taguatinga, Riacho Fundo II e Planaltina, também estiveram envolvidas no surto durante a ampla circulação viral de 2007 (DISTRITO FEDERAL, 2009c), o que constitui um indício de que os casos identificados neste estudo podem ter sido reflexo do final da transmissão naquelas localidades.

Quando analisada a distribuição temporal da dengue, da rubéola e da leptospirose, constatou-se que 84,6% dos casos ocorreram no primeiro trimestre do ano, período chuvoso na região do Distrito Federal.

Em relação à dengue, esse padrão epidemiológico já foi caracterizado no Brasil por Siqueira Jr *et al.* (2005). Ao investigar casos de dengue nos anos de 1981 a 2002, esses autores evidenciaram franca transmissão dessa enfermidade durante a estação chuvosa. Câmara *et al.* (2007) também analisaram a dispersão de dengue no período de 1986 a 2003, mostrando que a maior parte das transmissões ocorreu nos primeiros seis meses do ano, sendo que mais de 50,0% dos casos dessa enfermidade foram notificados no primeiro trimestre, envolvendo as Regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul.

Por sua vez, a leptospirose também apresentou esse mesmo perfil temporal, conforme estudo realizado numa série histórica (1967 a 1977) em São Paulo por Romero *et al.* (2003), que detectaram uma transmissão com maior ocorrência entre janeiro a abril em todos os anos analisados. Outro estudo conduzido em Salvador – Bahia, no período de 1993 a 1997, envolvendo 1.067 pacientes com leptospirose grave, oriundos de um hospital de referência, mostrou um aumento substancial de transmissões de *leptospira sp* no período de chuvas (COSTA *et al.* 2001). Também no Peru e na Tailândia, as maiores frequências de leptospirose foram detectadas

nos meses mais chuvosos (CÉSPEDES *et al.* 2006; MYINT *et al.* 2007; WUTHIEKANUN *et al.* 2007).

Esse mesmo resultado, constatado também por Barcellos *et al.* (2003), segundo os quais a maior transmissão de dengue e de leptospirose é esperada nos períodos de chuvas, coincide com os achados do levantamento realizado no âmbito da presente pesquisa objeto desta dissertação.

Quanto à rubéola, nos cinco casos diagnosticados o início dos sintomas ocorreu nos três primeiros meses do ano. Ressalta-se que o pico da epidemia de rubéola no Brasil em 2007 ocorreu entre os meses de agosto e novembro, com queda dos casos a partir de abril de 2008 (BRASIL, 2008). Essa constatação reforça a hipótese de que a temporalidade dos casos de rubéola aqui referidos representou o final do surto dessa doença no DF.

Ao comparar os dados da dengue levantados no presente estudo com as informações do SINAN/SES-DF, observou-se que, no período de janeiro a abril, a tendência mostrada no primeiro levantamento foi de queda no número de casos tendo a maior positividade computada em janeiro, enquanto no segundo verificou-se um aumento de confirmações, com maior proporção de positividade no mês de fevereiro.

No que se refere aos dados de rubéola, o primeiro levantamento mostrou uma queda na transmissão da doença a partir de fevereiro, com as maiores proporções de positividade observadas em janeiro, em ambas as fontes de dados.

Por sua vez, na leptospirose, os dados deste estudo mostraram um quantitativo maior de casos nos meses de janeiro a abril em comparação com o total de casos registrados no SINAN/DF. No entanto, o perfil epidemiológico levantado apontou uma proporção de positividade menor, com variação entre 4,6 a 17,7% dos casos nos cinco meses analisados, contra uma variação de 9,1 a 27,8% obtida com os dados da SES-DF.

É oportuno acrescentar que, provavelmente, a menor detecção de dengue e de leptospirose pelo sistema de saúde em janeiro, mês caracterizado pelo início da

sazonalidade dessas doenças, esteja relacionada à redução da sensibilidade do sistema de vigilância epidemiológica, em consequência dos recessos de final de ano e do grande contingente de servidores da vigilância em férias. No entanto, no que se refere à rubéola, o sistema de saúde manteve-se em alerta desde o início do surto, podendo, essa vigilância contínua, explicar a detecção de casos. Aliada a esse fato, é possível observar uma tendência de queda da rubéola a partir do início do ano de 2008, conforme consta dos dados da SES/DF, representando, possivelmente, a redução na detecção de casos no primeiro trimestre, um resíduo do surto no DF.

Cabe salientar que, considerando os cinco primeiros meses do ano de 2008, os dados levantados no presente estudo, representaram um percentual de 3,5% de dengue, de 6,9% da rubéola e de 170,0% da leptospirose comparados com os dados do SINAN-DF no mesmo período. Embora o percentual adicional de dengue seja pequeno, deve-se considerar que esses casos decorreram de um conjunto de suspeições diagnósticas com resultado prévio negativo para essa enfermidade, e que, em sua maioria, não estavam notificados no sistema de informação da SES/DF. Dessa forma, torna-se relevante considerar que essa informação mostrou fragilidade no controle dessa doença e que os resultados desta investigação poderão contribuir para a construção do conhecimento do cenário epidemiológico e, portanto, para o aperfeiçoamento das estratégias de vigilância a serem desenvolvidas no âmbito da vigilância em saúde do DF.

Quanto à rubéola, diante da detecção de quase 7,0% a mais de casos confirmados em relação às estatísticas oficiais, emerge a necessidade da implementação de novas estratégias de vigilância. É de todo recomendável que se aprimorem os mecanismos de vigilância da dengue, incorpore na prática da vigilância o diagnóstico diferencial para maior precisão nos diagnósticos da rubéola, o que certamente permitirá ampliar a execução de bloqueios vacinais diante de casos com manifestações brandas, não detectadas pelo sistema de saúde. Cabe assinalar, ainda, a importância de incrementar a sua identificação por meio da ampliação da vigilância específica, com o objetivo de eliminação dessa enfermidade no país.

No que diz respeito à leptospirose, o estudo traz à discussão a limitada capacidade de diagnosticar essa doença quando não há manifestação de icterícia, como já mencionado na literatura (McCLAIN, 1993; McCRUMB & WOODWARD, 1973; LOMAR *et al.* 1996; KRUPP *et al.* 1977; FARHAT & CARVALHO, 1998; AMERICAN ACADEMY PEDIATRICS, 2000; WUTHIEKANUM *et al.* 2007; ZUNINO & PIZARRO, 2007). A suspeição da leptospirose em sua manifestação branda fica dificultada quando o nexo epidemiológico não se encontra evidente, ou quando não se valoriza a avaliação clínica no decorrer da investigação epidemiológica. Esta casuística ratifica os achados na literatura quanto à importância de se considerar a hipótese diagnóstica de leptospirose entre os casos suspeitos de dengue.

Não foi detectada infecções por hantavirus. Esta constatação supõe que a transmissão dessa doença ocorre nos meses de seca. Por um lado, deve-se considerar que 97,2% dos participantes deste estudo residiam em área urbana e que o padrão de transmissão no DF parece ser rural. Por outro lado, há uma franca expansão residencial em área originalmente rural no DF, tornando difícil a distinção entre urbano e rural.

Estudo realizado em Salvador-BA em 1994 e em Ribeirão Preto-SP, em 2002, com população de área urbana, encontrou uma prevalência de 13,2% e 15,3%, respectivamente, (MASCARANHAS *et al.*, 1998; PUERTA *et al.*, 2006). Puerta *et al* (2006), também determinaram prevalências em residentes da zona rural da Venezuela (1,7%), Bolívia (7,1%), Maranhão (13,3%) e Colômbia (13,5%).

Dessa forma, um estudo de soroincidência e soroprevalência num período mais extenso envolvendo as áreas rurais e de expansão da doença permitirá um melhor conhecimento da epidemiologia da hantavirose no DF.

Cabe salientar que permaneceu sem conclusão diagnóstica 72,9% das doenças febris agudas consideradas neste estudo. A detecção de infecções por Epstein-Barr e citomegalovírus no trabalho de León *et al.* (2004) e outras como a influenza, devem ser consideradas numa proposta futura de um novo estudo voltado para a elucidação diagnósticas de síndromes febris agudas no DF

VII. CONCLUSÕES

O estudo com base nas síndromes febris agudas a partir de casos suspeitos de dengue permitiu diagnosticar infecções agudas de dengue, rubéola e leptospirose.

A análise da variável sexo mostrou que o feminino apresentou as maiores proporções nas doenças pesquisadas e a idade adulta, em ambos os sexos foi a mais incidente, sem diferença estatisticamente significativa.

A variável raça/cor branca e preta foi mais autorreferida entre os doentes com dengue e a parda no grupo com leptospirose e DFI, mostrando uma diferença estatística significativa.

Quanto ao grau de instrução, a menor escolaridade foi encontrada nos doentes com dengue e leptospirose, enquanto mais anos de estudo foi verificado nos participantes com rubéola e DFI, com uma associação estatisticamente significativa.

Ao considerar as ocupações dos participantes observou-se que entre os casos de dengue e rubéola as categorias foram bastante diversificadas, variando de do lar a professor e aposentado a desempregado, respectivamente. Dentre os participantes com leptospirose encontram-se algumas categorias profissionais com maior predisposição à infecção por leptospira: tosador de animais, jardineiro, agricultor, auxiliar de veterinária e agente de vigilância ambiental. No grupo com DFI, houve uma maior concentração de estudantes e do lar.

Dentre as manifestações clínicas apresentadas pelos participantes, cefaléia, mialgia, artralgia, inapetência, dor retroorbitária, e prostração foram mencionadas em mais de 70,0%. Observou-se diferença estatística significativa em relação à dispnéia para dengue e leptospirose e exantema/petéquias para dengue e rubéola.

Considerando as exposições para leptospirose mencionadas pelos participantes do estudo, somente as atividades executadas em terreno baldio mostram-se com maior risco relativo e estatisticamente associado à leptospirose.

A distribuição dos casos diagnosticados segundo a cidade de residência mostrou que a dengue ocorreu em 10 localidades do DF, a rubéola em cinco e a leptospirose 11 localidades.

A distribuição temporal dos casos evidenciou que a maioria das transmissões de dengue e leptospirose ocorreu no primeiro trimestre, inclusive, todos os casos de rubéola.

A comparação da positividade mensal por dengue na pesquisa em relação aos dados do SINAN/DF mostrou que em janeiro a proporção no estudo foi maior do que a verificada nos dados oficiais da SES/DF. Em relação à rubéola, as proporções de positivities foram maiores nos dados oficiais em todos os meses analisados, enquanto para leptospirose a pesquisa obteve uma proporção de positividade superior nos meses de janeiro e fevereiro, com inversão a partir de março.

A análise comparativa entre o total de casos confirmados no estudo, em relação aos dados oficiais representou um percentual de 3,5%, 6,9% e 170,0% a mais de dengue, rubéola e leptospirose, respectivamente.

VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nestas considerações finais, é oportuno enfatizar que este estudo ressaltou a pertinência do incremento do diagnóstico de dengue, de rubéola e de leptospirose a partir dos casos não confirmados de dengue e evidenciou a importância da abordagem sindrômica em doenças febris agudas, como estratégia para minimizar as subnotificações e para elucidar casos de infecções brandas não identificadas pelo sistema de saúde.

Para fortalecer a vigilância de síndromes febris agudas por meio da vigilância da dengue, os resultados da presente pesquisa indicam que é de todo recomendável que sejam levadas em consideração as seguintes possibilidades de abordagem da questão:

1. Mesmo quando se enquadrar na definição de caso suspeito de dengue, a investigação epidemiológica não deve descartar a possibilidade de fatores de risco para leptospirose e/ou contato recente com doente exantemático, ampliando-se o quadro investigativo com essas manifestações febris.
2. Durante a investigação epidemiológica de caso de doença exantemática, a hipótese de dengue não deve ser descartada.
3. Frente a um resultado de sorologia negativa para dengue, considerar o conjunto de manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, avaliando a necessidade de uma nova sorologia na fase tardia da doença, uma vez que, a primeira amostra pode ser precoce, bem como pode não ter havido a soroconversão dos títulos a níveis detectáveis para confirmação diagnóstica da enfermidade.
4. Elaboração de protocolo de síndromes febris agudas, voltados para a assistência, vigilância epidemiológica e vigilância laboratorial.

5. Capacitação de recursos humanos da vigilância epidemiológica, laboratório e da assistência, com enfoque em síndromes febris agudas.

Deve-se considerar ainda, a viabilidade não somente de uma pesquisa de soroincidência e soroprevalência para hantavirose em áreas rurais, onde houve recente expansão populacional, mas também de estudo da ecologia dos reservatórios, para o melhor conhecimento da epidemiologia dessa doença no DF e os respectivos vírus circulantes.

É oportuno salientar que a investigação dos 72,9% das doenças febris agudas que permaneceram sem definição diagnóstica nesta casuística constitui um desafio para a vigilância. Esse resultado recomenda a realização de novos e mais abrangentes estudos, que possam incluir a investigação de parvovirose, influenza, citomegalovirus, Epstein-Barr e outras doenças conforme o momento epidemiológico, além de enfermidades de notificação compulsória.

IX. REFERÊNCIAS

AFIFI, S. et al. Hospital-based surveillance for acute febrile illness in Egypt: a focus on community-acquired bloodstream infections. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v.73, n. 2, p. 392-399, 2005.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Red Book 2000. **Relato do Comitê de Doenças Infecciosas**. 25^a ed. vol. 3, 2000.

ARAÚJO, TP. et al. Diagnóstico sorológico de infecções por dengue e febre amarela em casos suspeitos no Estado do Pará, Brasil, 1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 6, p 579-584, nov./dez. 2002.

AVIAT, F. et al. Synthetic peptide issued from Hap1/LipL32 for new early serodiagnosis of human leptospirosis. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis*, 2009.E

BAKER, MG; FIDLER DP. Global Public Health surveillance under New International Health Regulations. **Emerging Infections Diseases**. v. 12, n. 7, p. 1058-1060, July 2006.

BARCELLOS, C; Sabroza PC. The place behind the case: leptospirosis risks and associate environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17, (Suppl), p. 59-67, 2001.

_____ et al. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p.1283-1299, set./out. 2003.

BAUM, S. Infecciones por micoplasma. In HINOJOSA, P M. et al. Identificación de otros agentes infecciosos em casos sospechos de síndrome cardiopulmonar por hantavírus. **Rev Méd Chile**, v. 134, p. 332-338, 2006.

BARRETO, ML. Papel da epidemiologia no desenvolvimento do Sistema Único de Saúde no Brasil: histórico, fundamentos e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 5 (Suppl 1), 2002.

BENÉTEZ-LEITE, S. et al. Conocimientos actitudes y prácticas acerca del dengue em um bairro de Asunción. In: vírus influenza y el diagnóstico diferencial de sintomáticos febrilis em la costa Norte del Peru. **Rev. Peru Méd Exp Salud Pública**, v. 21, n.1, 2004.

BRASIL. Lei nº 6.259 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 31 de outubro de 1975.

_____. Ministério da Saúde. Portaria 280 que dispõe sobre a organização do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. **Dário Oficial da União**, Brasília, 21 de julho de 1977, p. 9741-9744.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Legislação do SUS**. Brasília: 2003a. p. 22.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Decreto nº 4.726 de 09 de junho de 2003b. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, e dá outras providências. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/decreto_4726_2003_estrutura_ms.pdf> (Acessado em 18 de maio de 2009).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica das Doenças Exantemáticas. Brasília, 3 ed. 2003c.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Sistema de informação de Agravos de Notificação. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>> (Acessado em 12 de março de 2009).

_____. Ministério da Saúde. Portaria 1.172 que NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de Vigilância em Saúde, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. **Dário Oficial da União**, Brasília, 15 de julho de 2004, p. 58-59.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica** 6ª ed. Brasília, 2005a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. O Novo Regulamento Sanitário Internacional **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Brasília, n. 2, 2005b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Surto de rubéola no Brasil 2007-2008** Atualização. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/alerta_rubeola_21_12_2007.pdf> (Acessado em 12 de março de 2009).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe Epidemiológico da Dengue Janeiro a Novembro de 2008**. Brasília, 2009.

BRANCH, SL; LEVETT, PN. Evaluation of Four Methods for Detection of Immunoglobulin M Antibodies to Dengue Virus. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunologic**. v. 6, n. 4, p. 555-557, 1999.

BRUCE, MG. et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Porto Rico. **Acta Tropica** ,n. 96, p. 36-46, 2005.

BRUNELL, PA. Rubéola. **Tratado de Medicina Interna**, 19 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 1867, 2v.

BUEHLER, JW. et al. Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. **Emerging Infectious Diseases**. v. 9, n. 10, p. 1197-1204, 2003.

BUSTOS. J. et al. Serologically proven acute rubella infection in patient with clinical diagnosis of dengue. **Epidemiol Infect.** v.104, n. 2, p. 297-302, Apr, 1990.

BUCKERIDGE, DL et al. Evaluating Detection of an inhalational Anthrax Outbreak. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n.12, p. 1942-1948, 2006.

CALISHER, CH. Persistent Emergence of Dengue. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 5, p. 738-739, 2005.

CAMACHO, DE. et. al. Diagnóstico de laboratorio de infecciones por el virus dengue en el estado Aragua, Venezuela: Octubre 1997- Diciembre 1998. **Investigación Clínica**, v.44, n. 2, p. 1-10, Jun. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332003000200003&lng=es&nrm=i> (Acessado em 10 de abril de 2007).

CÂMARA, FP. et. al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 40, n. 2, p. 192-196, mar./abr, 2007.

CHANDY, S et al. A pilot study for serological evidence of hantavirus infections in human population in south India. **Indian J Med Res.** p. 211-215, September, 2005.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. AND PREVENTION. Technical Information for Health care providers, public health professional, educators and others special pathogens branch. Guidelines Hantavirus pulmonary Syndrome.. **MMWR**, 1993. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/noframes/phys/ecology.htm>> (Acessado em 03 de abril de 2009).

CENTER FOR DISEASE CONTROL. AND PREVENTION. Syndrome Definition for Diseases Associated with Critical Bioterrorism-Associated **Agents**, p.1-29, October, 2003.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. AND PREVENTION. Recommendations from an AD Hoc Meeting of the WHO and Rubella Laboratory Network (Lab Net) on Use of Alternative Diagnostic Samples for Measles and Rubella Surveillance. **MMWR**, v. 57, n. 24, p. 657-660, June, 2008.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. AND PREVENTION. **History.** National Notifiable Diseases Surveillance System. January, 2009. <<http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/nndsshis.htm>> (Acessado em 03 de agosto de 2009).

CÉPEDES, M. et al. Situación de la Leptospirosis em el Peru 1994-2004. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v.23, n. 1, p. 56-66, 2006.

COSTA, E. et. al. Formas graves de Leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.34, n.3, p. 261-267, 2001.

CRUB FR; WOODWARD, TE. Leptospirosis. **Tratado de Medicina Interna.** La Prensa Médica Mexicana 4ª ed. 1973, p. 1009-1012, Iv.

DAVIS AT. Exanthematous Diseases. **The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases.** WB Saunders Company. 3ª ed. 1985.

DEGALLIER, N; VILARINHOS, PTR; DUSI, R M. Aspectos ecoepidemiológicos da dengue e do *Aedes aegypti* no Distrito Federal. **Revista de Saúde do Distrito Federal**. Brasília, v. 9, nº2: 59-63, abr./jun, 1998.

DEMBEK, ZF; COCHRANE, DG; PAVLIN, JA. Syndromic surveillance. **Emerging Infectious Diseases**. v. 10, n. 7, p. 1333-1334, 2004.

DEMBEK, ZF; CARLEY, K; SINISCALICHI, A; HADLER, J. Hospital Admissions Syndromic Surveillance, Connecticut, September 2001 – November 2003. **MMWR**. v. 53 (Suppl); 50-52, 2004.

DIAS, JP. et al. Factors associated with leptospira sp infection in a large urban Center in northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.40, n.5, p. 499-504, 2007.

DÍAZ, F A; MATÍNEZ, RA; VILLAR, LA. Critérios clínicos para diagnósticos el dengue em los primeiros dias de enfermedad. **Biomédica**, v. 26, p. 22-30, 2006.

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Desenvolvimento Urbano e Habitação. Anuário Estatístico do Distrito Federal **Anuário Estatístico do Distrito Federal**. Brasília, 2001. Disponível em: <<http://www.codeplan.df.gov.br/sites/200/216/digital/sintese.pdf>>. Acessado em 03 de outubro de 2007.

_____. Secretaria de Saúde. Controle da Hantavirose no Distrito Federal. **Boletim Epidemiológico**, p. 1-10, setembro, 2004.

_____. Secretaria de Saúde. Relatório Epidemiológico de Agravos de Notificação Compulsória. **Relatório Epidemiológico de Agravos de Notificação Compulsória**, Brasília, 2006 80 p.

_____. Companhia de Planejamento do Distrito Federal. **Síntese de Informações socioeconômicas**, 2008. Disponível em: <<http://www.codeplan.df.gov.br/sites/200/216/00000194.pdf>> Acessado em 20 de maio de 2009.

_____. Secretaria de Saúde. Boletim epidemiológico da dengue **Boletim epidemiológico da dengue**. Brasília, n. 4, 2009a. Disponível em: <<Http://www.saude.df.gov.br>> Acessado em 02 de abril de 2009.

_____. Secretaria de Saúde. Diretoria de Vigilância Ambiental. **Índices de infestação por cidades e regiões administrativas**, 2009b. Dados não publicados.

_____. Secretaria de Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**, 2009c. Dados não publicados.

DIMECH, W. et. al. Evaluation of Eight-Rubella Virus Immunoglobulin G Immunoassay That Report Results in International Units per Milliliter. **Journal of Microbiology**, v. 46, n. 6, p. 1955-1960, 2008.

DUSSART, P. et al. Evaluation of Two New Commercial Tests for the Diagnosis of Acute Dengue virus Infections Using NS1 antigen Detection in Human Serum. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 8 p. 1-8, 2008.

DURCHIN, JS. et. Al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized diseases. In Robert, B. et al. **Pediatric Infect Dis J**, v. 17, p. 749-752, 1998.

EICHLER, R. Evaluation of the new Architect Rubella IgM assay. **Journal of Clinical Virology**, v. 39, p. 182-187, 2007.

ESPINOZA-GÓMES, F. et al. Transmisión interepidémica del dengue em la Ciudad de Colima, México. **Salud Publica de México**, v. 45, n. 5, p. 365-370, 2003.

EVANDER, M. et. al. Puumala Hantavirus Viremia Diagnosed by Real-Time Reverse Transcriptase PCR Using Samples from Patients with Hemorrhagic Fever and Renal Syndrome. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 8, p. 2491-2497, 2007.

FARHAT, CK; CARVALHO, CMCN. Leptospiroses. **Infectologia Pediátrica**. 2ª Ed. São Paulo: Atheneu; 1998, p. 313-315.

FAINE, SB. et al. Leptospira and leptospirosis. In TASSINARI, WS. et al. Distribuição espacial de leptospirose no Município do Rio de Janeiro, Brasil, ao longo dos anos de 1996-1999. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, p.1721-1729, Nov./dez, 2004.

FERREIRA, MS. Hantavíruses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 1, p. 81-96, jan./fev, 2003.

FIGUEIREDO, LTM; CAMPOS, GM; RODRIGUES, FB. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico laboratorial e do tratamento. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34. n. 1, p. 13-23, jan./fev, 2001.

FIGUEIREDO, RMP. et al. Doenças exantemáticas e primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, n. 6, p. 476-479, Nov/dez, 2004.

FIGUEIREDO, RMPF. et al. Doenças exantemáticas e primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37. n. 6, p. 476-479, Nov./dez, 2004.

GALENO, TMHA. et. al. Técnicas diagnósticas de infección humana por hantavirus. **Rev Chil Infect**, v. 17, n. 3, p. 211-215, 2000.

GONZÁLEZ, D. et al. Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 9, p. 280-285, 2005.

GUBLER, DJ; CLARCK, GG. Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever: The Emergence of a Global Health Problem. **Emerging Infectious Diseases**, v.1, n. 2, p. 55-57, 1995.

_____. KUNO, G. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. **Trends in Microbiology**, v. 6, n. 5, p. 208-209, 1997.

_____. Resurgent Vector-Borne Diseases as a Global Health Problem. **Emerging Infectious Diseases**, v.4, n 3, p. 442-450, 1998.

GUHA-SAPIR, D; SCHIMMER, B. Dengue fever: new paradigms for a changing Epidemiology. **Emerging Themes in Epidemiology**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2005.

GUZMÁN, MG; KOURÍ, G. Advances in Dengue Diagnosis. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, v.3, n. 6, p. 621-627, Nov. 1996

_____. Dengue: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, p. 33-42, 2002.

_____. Dengue diagnosis, advances and challenges. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 8 p. 69-80, 2004

HALSTEAD SB. Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. Science 1998; 239: 476-481.

_____. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? **Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health**, v. 20, n. 6, p. 407-415, 2006.

HARTSKEERL, RA. Leptospirosis: Current status and future trends. **Indian Journal of Medical microbiology**, v.24, (Suppl 4), p. 309, 2006.

HEFFERNAN, R et al. Syndromic Surveillance in Public Health Practice, New York City. **Emerging Infections Diseases**. v. 10, n. 5, p. 858-864, May 2004.

HERNÁNDEZ, MS et al. Leptospirosis en niños de la Provincia de Ciego de Ávila, Cuba. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 32, n. 2, p. 145-150, mar - abr, 1999.

HINOJOSA, M et al. Identificación de otros agentes infecciosos en casos sospechosos de síndrome cardiopulmonar por hantavirus. **Rev Méd Chile**, v. 134, p. 332-338, 2006.

INSTITUTO PEDRO KOURI. Técnicas de laboratório para el diagnóstico de Dengue. In TORREZ, EM. **Dengue**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.

JOHNSON, AM, et al. Laguna Negra associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. In: FULHOST, CF. et al. Hantavirus and Arenavirus antibody in persons with occupation rodent exposure North America. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, p. 532-5382, 2007.

JUAREZ, E. Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica. In: **Conferência Nacional de Saúde**, 5ª, Brasília, 1975. Anais. Brasília, Ministério da Saúde, 1975, p. 137-144.

JUÁREZ, J. et al. Evaluación de la definición de caso probable de dengue clásico durante el brote de dengue em Lima, 2005. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v. 22, n. 3, p. 205-211, 2005.

KANAKARATNE, N. et al Severe dengue epidemics in Sri Lanka, 2003-2006. **Emerging Infections Diseases**, v. 15, n. 2, p. 192-199, 2009.

KARIWA, H. et al. A comparative epidemiological study of hantavirus in Japan and Far East Russia. *Jpn J Vet Res*, v. 54, n. 4, p. 145-161, 2007.

KATZ, AR; MANEA, SJ; SASAK, DM. Leptospirosis on Kanai: Investigations of a common source of waterborne outbreak, 1991. **Am J Public Health** v. 81. n. 10, p. 1310-1312, October, 1991

KUBOTA, RL; BRITO, M; VOLTOLINI, JC. Método de Varredura para exame de criadouros de vetores de dengue e febre amarela urbana. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v, 37, n. 2, p. 263-264, 2003.

KUMARASAMY, V. et al. Evaluation of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA, for laboratory diagnosis of acute dengue virus infection. **Journal of Virological Methods**, v. 140, p. 75-79, 2007.

LANGMUIR, AD. Evolution of the concept of surveillance in the Unites States. **Proc. Roy. Soc. Med**, v. 64, p. 681-684, 1971.

LÁZARO, ME. et al. Cluster of Hantavirus Infection Southern Argentina. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n.1, p. 104-109, January, 2007.

LEÓN, LC. et al. Diagnóstico etiológico de pacientes com exantemas e quadros febriles atendidos em 1998. Estado de Zulia, Venezuela. **Rev Méd Chile**, v. 132, p. 1078-1084, 2004.

LEVETT, PN; BRANCH, SL; EDWARDS, CN. Detection of dengue infection in patients investigated for Leptospirosis in Barbados. **Am J Trop Hyg**, v. 62, n. 1, p, 112-114, 2000.

LIBRATY, DH. et al. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai Children. **Plos Neglected Diseases**, v. 1, n. 3, p. 1-7, 2007.

LOMAR, AV; DIAMENT, D; TORREZ, JR. Leptospirose In: HINOJOSA, PM. et al. Identificación de otros agentes infecciosos em casos sospechos de síndrome cardiopulmonar por hantavírus. **Rev Méd Chile**, v. 134, p. 332-338 ,2006.

LOPÉZ, N. et al. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. In: FULHOST, CF. et al. Hantavirus and Arenavirus antibody in persons with occupation rodent exposure North America. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, p. 532-538, 2007.

LUNA, EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 5, n. 3, p. 229-243, 2002.

LUPI, O; CARNEIRO, CG; COELHO, ICB. Manifestações mucocutâneas da dengue . **An Bras Dermatol**, v. 82, n. 4, p. 291-305, 2007.

MENDES, WS et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 43, n. 4, p. 237-240, July – August, 2001.

McCLAIN, JB. Leptospirose. **Tratado de Medicina Interna**, 19 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p 2617 2v.

McBRIDE, WJH, BRELEFELDT-OHMANN, H. Dengue viral infection; pathogenesis and epidemiology. **Microbes and Infection**, v. 2, p. 1041-1050, 2000.

_____. et. al. Evaluation of the EIE-IgM Leptospirose assay for the serodiagnosis of leptospirosis. **Acta Trop**, v. 102, n. 3, p. 206-211, June, 2007

MASCARANHAS-BATISTA, AV. et al. Anticorpos anti-hantavírus em escolares de Salvador, Bahia. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 31, n. 5, p. 433-440, 1998.

MARZOCHI, KBF. Dengue: classificação clínica. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 409-415, 1991.

MEDICI, MC. et. al. Evaluation of Rubella Virus Immunoglobulin G (IgG) and IgM Assays with the New Videa Instrument. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 5, p. 1847-1849, 2008.

MENDES, WS. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Anajatuba, Maranhão, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**. São Paulo, v. 43, n. 4, p. 237-240, July-August, 2001.

MESSER, WB. et al. Epidemiology of Dengue in Sri Lanka Before and After the Emergence of Epidemic Dengue Hemorrhagic Fever. **AM J. Trop. Med. Hyg**, v. 66, n. 6, p. 765-773, 2002.

MIAGOSTAVICH, MP. et al. Diagnosis of dengue by using Reverse Transcriptase – polymerase Chain Reaction. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 5, p.55-60, Sep./Oct, 1997.

MONATH, TP. Yellow fever and dengue – the interations of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic disease. **Seminars in Virology**, v. 5, p.133-145, 1994.

MYINT, KSA. et al. Leptospirosis in Kamphaeng Phet, Thailand. **Am J Trop Med Hyg**, v. 76, n. 1, p. 135-138, 2007.

NEERAJA, M. et. al. Serodiagnosis of dengue virus infection in patients presenting to a tertiary care hospital. **Indian Journal of Microbiology**, v. 24, n. 4, p. 280-284, 2006.

NICHOL, ST et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. In FULHOST, C.F. et al. Hantavirus and Arenavirus antibody in persons with occupation rodent exposure North America. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, p. 532-538, 2007.

NOGUEIRA, RMR. et al. Levels of IgM antibodies against dengue virus in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Virol**, v. 143, n. 6, p.: 423-427, 1992.

_____ et al. Dengue type 2 outbreak in the south of the Bahia, Brazil: laboratorial and epidemiological studies. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 507-510, 1995.

OLIVEIRA, SA. et al. Manifestações articulares nas viroses exantemáticas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v. 32, n. 2, p.125-130, mar./-abr, 1999.

_____. et. al. Diagnosis of Rubella infection by detecting specific immunoglobulin M antibodies in saliva samples a clinic-based study in Niterói, RJ, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 4, p. 335-339, 2000.

OLIVEIRA, MJC. at. al. Frequência de sarampo, rubéola, denguee eritema infeccioso ente casos suspeitos de sarampo e rubéola no Estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 4, p. 338-344, 2008.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guía para su prevención y control**, n. 548, 1995.

_____ **Hantavírus en las Américas: guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control**. Cuaderno técnico Nº 47. 1999.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD. **Reglamento Sanitario internacional 2005**, 2 ed. 2008.

OSPINA, MCO. Dengue. Diagnóstico por el laboratorio. **Infecto. Asociación Colombiana de Infectología**, v.8, n. 3, p. 225-230, 2004.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Third Meeting of the Surveillance Networks for Emerging Infectious Diseases in the Amazon and Southern Cone Regions**, p.1-65, July, 2000.

_____. Division Disease Prevention and Control. **A Timeline for Dengue in the Americas to December 31, 2000 and Noted first occurrences**. Prepared by Jennifer Schneider, MPH and Deborah Droll. June, 2001.

_____. Dengue in Brazil: **Current Situation and Prevention and Control Activities**. Epidemiological Bulletin, v. 23, n. 1, p. 1-3, March, 2002. Disponível em: <[http:// www. Paho.org/english/sha/be_v23nl-denguebrazil.htm](http://www.Paho.org/english/sha/be_v23nl-denguebrazil.htm)> Acessado em 03 de maio de 2007.

_____. **Number of Report Cases of Dengue & Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), Region of The Americas (by country and sub region)**. Disponível em: <[http:// www. Paho. Org/english/ad/dpc/cd/dengue_cases_2005.htm](http://www.Paho.Org/english/ad/dpc/cd/dengue_cases_2005.htm)>. Acessado em 22 de maio de 2007.

PASSOS, MNVP. et. al. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37. N. 4, p. 293-295, jul./ago, 2004.

PEREIRA, MG. **Epidemiologia Teoria e Prática**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005, 596 p.

PHUONG, HL. et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, p. 1-9, 2006.

PHUNG, HL. at al. Detection of dengue nonstructural 1 (NS1) protein in Vietnamese patients with fever. **Diagnostic Microbiology and Infections Diseases**, v. 63, p. 372-378, 2009.

PONS, P. Tratado de Patologia y Clínica Médica. In: TORREZ, EM. **Dengue**. Editora Fiocruz, 2005, 343 p.

PUERTA, H. et al. Hantavirus del Nuevo Mundo. Ecología e epidemiología de um vírus emergente em latinoamerica. **Medicina**, Buenos Aires, v. 66, p. 343-356, 2006.

RABONI, SM. et. al. Clinical survey of Hantavirus Southern Brazil and Development of Specific Molecular Diagnosis Tools. **Am j Trop Med Hyg**, v. 72, n.6, p. 800-804, 2005

RABONI, SM. et al. Hantavirus infections in Brazil: development and evaluation of an enzyme immunoassay and immunoblotting base don N recombinant protein. **Diagnostic Microbiology and Infections Diseases**. 58, p. 89-97, 2007.

RAHMAN, M. et. al. First Outbreak of Dengue Hemorrhagic Fever, Bangladesh. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 7, p. 738-740, 2002.

RIGAU-PÉREZ, JG.et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **The Lancet**, v. 352, p. 971-976, September,1998.

RODRIGUES, MBP. et. al. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde? **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 3, p. 209-215, 2005.

ROMERO, A. & TRONCOSO, M. La vigilância epidemiológica: significado e implicaciones em la e em la docência. In: Waldman, EA. **Vigilância Epidemiológica como prática de Saúde Pública**. 1991. 228 p.(Tese de doutorado). Universidade de São Paulo: São Paulo, 1991.

ROMERO, EC; BERNARDO, CCM; YASUDA, PH. Human leptospirosis: a twenty-nine-year serological study in São Paulo, Brasil. **Rev. Inst. Med. S. Paulo**. São Paulo, v. 45, n. 5, p. 245-248, 2003.

SANDERS, EJ. et al. Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1966. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.61, n. 3, p. 399-404, 1999.

SANFORD, JP. **Tratado de Medicina Interna**, 19 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p 2617 2v.

SÃO PAULO. Vigilância Epidemiológica da Hantavirose no Brasil. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. p. 1-2, 2004.

SCHMIDT, J. et al. Development and evaluation of serological assays for detection of human hantavirus infections caused by sin Nombre virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 33, p. 247-253, 2005.

SEHGAL, SC. Epidemiological patterns of leptospirosis. **Indian Journal of Medical microbiology**, v.24, (Suppl 4), p. 310-311, 2006.

SHU, P; HUANG, J. Current Advances in Dengue Diagnosis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**. 11, n. 4, p. 642-650, 2004.

SILVA, MV. et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome. Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 39, n. 4, p. 1-5, 1997. Disponível em: <[HTTP://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646651997000400010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646651997000400010)>. Acessado em 30 de setembro de 2008.

SILVA, HR. et al. Leptospirose – infecção e forma subclínica em crianças de Salvador-Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 2, p. 227-233, 2003.

SILVA-JR, JB. Epidemiologia em serviço: uma avaliação de desempenho do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. 2004 (Tese de doutorado). **Universidade Estadual de Campinas**, São Paulo: 2004.

SILVA, GAP; VIEIRA-DA-SILVA, LM. Health surveillance: proposal for a tool to evaluate technological arrangements in local health systems. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24 n. 11, p. 2463-2475, 2008.

SIQUEIRA, JB. et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in Brazil, 1981-2002. **Emerging Infections Diseases**, v. 11, n. 1, p. 48-53, 2005.

SOLOMON, T; MALLEWA, M. Dengue and Other Emerging Flavivirus. **Journal of Infection**, v. 42, p. 104-115, 2001.

SOUZA , LTM. et al. Identificação das Espécies de Roedores Reservatórios de Hantavirus no Sul e Sudeste do Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 11, n. 4, p. 249-251, 2002.

SOUZA, AI; Nogueira, JMR; Pereira, MM. Anticorpos antileptospira em pacientes de Mato Grosso do Sul com suspeita clínica de dengue ou hepatite. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 4, p. 431-435, 2007.

SRIMANOTE, P. et al. Recombinant *ligA* for leptospirosis diagnosis and *ligA* among the *Leptospira* spp. Clinical isolates. **Journal of Microbiological Methods**, v. 72, p. 73-81, 2008.

SWAPNA, RN. et al. Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North kerela, India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 24, n. 4, p. 349-352, 2006.

TASSINARI, WS et al. Distribuição espacial de leptospirose no Município do Rio de Janeiro, Brasil, ao longo dos anos de 1996-1999. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20, n. 6, p.1721-1729, Nov./dez. 2004.

TAUIL, PL. Urbanização e ecologia do dengue. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17, Supl, p. 99-102, 2001.

TEIXEIRA, MG. et al. Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.12, n.2, p. 87-97, 2003.

THACKERS, SB; BERKELMAN, RL. Public health surveillance in the United States. **Rev Epidem**, v. 10, p. 164-190, 1988.

THEILER, M. Yello fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. **JEM**. v. 204, n. 12, p. 2779-2784.

TIPPLES, GA. et al. Evaluation of Rubella IgM enzyme immunoassays. **Journal of Clinical Virology**, v. 30, p. 233-238, 2004.

TORREZ, EM. **Dengue**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.

TROYES, LR. et al. Etiologia del síndrome febril agudo em La Provincia de Jaén, Peru 2004-2005. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v.23, n. 1, p. 165-174, 2006.

ZAINAH, S. et. al. Performance of a commercial rapid dengue NS1 antigen immunochromatography test with reference to dengue NS1 antigen-capture ELISA. **Journal of Virological Methods**, v. 155, p. 157-160, 2009.

WALDMAN, EA. **Vigilância Epidemiológica como prática de Saúde Pública**. 1991. 228 p.(Tese de doutorado). Universidade de São Paulo: São Paulo, 1991.

_____. Uso da vigilância e da monitorização em saúde pública. **Informe Epidemiológico do SUS Trimestral**, v. 7, n. 93, p. 9-26, 1998.

WHITE, NJ. Variation in virulence of dengue virus. **The Lancet**. 1999; 354:

WUTHIEKANUM, V. et al. Clinical Diagnosis and Geographic Distribution of leptospirosis, Thailand. **Emerging Infections Diseases**, v. 13, n. 1, January, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue haemorrhagic fever: diagnostic, treatment, prevention and control**. Geneva, p. 1-84, 1997.

_____. **Disease burden and epidemiological trends**. TDR Strategic Direction for Research, February, 2002.

_____. **Overview of the WHO framework for monitoring and evaluating surveillance and response systems for communicable diseases**. Weekly epidemiological record, n. 36, p. 321-328, September, 2004.

_____. **Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control**. 2003.

_____. **Dengue haemorrhagic fever: diagnostic, treatment, prevention and control**. In: Vigilancia del dengue basada en el laboratorio: diferencias en lo número de casos y virus aislados segundo la retelección del suero y la prueba serológica. Columbia , v. 36. N. 2, Abril/Junio, 2005.

_____. **Measles and rubella laboratory net work: 2007 meeting on use of alternative sampling techniques for surveillance**. Weekly epidemiological record, v. 83, n. 25, p. 225-232, 2008.

WUTHIEKANUN, V. et. al. Clinical Diagnosis and Geographic Distribution of Leptospirosis, Thailand. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 124-126, January, 2007.

VADO-SOLÍS, I. et al. Clinical-epidemiological study of leptospirosis in humans and reservoirs in Yucatán, México. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**. São Paulo, v. 44, n. 6, p. 335-340, 2002.

VALERO, N; MALDONADO, M. Importancia Del diagnóstico confirmatório em enfermidades exantemáticas de etiologia viral en El estado Zulia, Venezuela: uma revisão Del problema. **Invest Clin**, v. 47, n. 3, p. 301-310, 2006.

VASCONCELOS, PFC. et. al. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.32, n. 5, p. 447-454, 1998.

VAUGHN, DW. et al. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern and Virus Serotype Correlate With Disease Severity. **The Journal of Infections Diseases**, v.181, p. 2-9, 2000.

VELINENI, S. et al. Serological Evolution of leptospirosis in Hyderabad, Andhra Pradesh: A Retrospective Hospital-Based Study. *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 25, n. 1, p. 24-27, 2007.

VINCENT, MJ. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantavirus and likely reservoirs. In: FULHOST, CF. et al. Hantavirus and Arenavirus antibody in persons with occupation rodent exposure North America. **Emerging Infectious Diseases**. 2007; 13 (4): 532-538.

XUE F; YAN, J; PICARDEAU, M. Evolution and pathogenesis of *Leptospira* spp: lessons learned from the genomes. **Microbes and Infection**, v. 11, p. 328-333, 2009.

ZAINAH, S. et al. Performance of a commercial rapid dengue NS1 antigen immunochromatography test with reference to dengue NS1 antigen-capture Elisa. **Journal of Virological Methods**, v. 155, p. 157-160, 2009.

X. APÊNDICES

10.1 APÊNDICE 01 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) Senhor (a) ou seu dependente está sendo convidado (a) a participar do projeto: Análise sindrômica de doença febril aguda, em casos suspeitos de dengue descartados. Distrito Federal, 2008.

O nosso objetivo é conhecer por meio dos casos suspeitos de dengue que não se confirmou este diagnóstico, se em uma segunda coleta de sangue seria possível concluir que a doença é mesmo dengue ou se poderia ser leptospirose, rubéola ou hantavirose.

O (a) senhor (a) ou dependente receberá todos os esclarecimentos necessários e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo (a).

Para o desenvolvimento da pesquisa necessitamos realizar uma coleta de sangue, utilizando seringa estéril descartável e uma entrevista com questionário, em local, data e horário mais conveniente ao (a) senhor (a) ou seu dependente. Informamos ainda, que após a coleta de sangue, poderá ficar uma mancha roxa por alguns dias, que desaparecerá espontaneamente.

Informamos que a senhor (a) ou seu dependente pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a) ou dependente.

Os resultados da pesquisa estarão disponíveis na Biblioteca Central da Universidade de Brasília, em forma de dissertação de mestrado, e serão publicados posteriormente. As amostras de sangue permanecerão por um

período de tempo no laboratório que realizará os testes e serão posteriormente desprezados.

Qualquer dúvida ou esclarecimentos poderão ser obtidos com a orientadora da pesquisa, Professora Doutora Maria do Socorro Nantua Evangelista, pelo telefone 3367-3644 ou com o pesquisador Ailton Domicio da Silva, pelos telefones 3556-1568 ou 9645-0717. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF – Fone: 61-3325-49955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome do participante

Assinatura

Nome do responsável

Assinatura

Data da vacinação: ___/___/___

Está gestante? (1 – Sim 2 – Não 3 – Não se aplica 9 – Ignorado)

Teve contato com pessoa com suspeita ou confirmação de rubéola nos 20 dias antes de adoecer? (1 – Sim 2 – Não 9 – Ignorado)

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Teve contato nos últimos 30 dias de antes de adoecer com (1 – Sim 2 – Não 9 – Ignorado)

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Água ou lama de enchente | <input type="checkbox"/> Caixa d'água | <input type="checkbox"/> Lixo/entulho |
| <input type="checkbox"/> Rio, córrego, lagoa ou represa | <input type="checkbox"/> Fossa | <input type="checkbox"/> Criação de animais |
| <input type="checkbox"/> Caixa de gordura ou esgoto | <input type="checkbox"/> Terreno baldio | <input type="checkbox"/> Ratos domésticos |

Esteve em área rural/cerrado/ matas nos últimos 60 dias antes de adoecer?

(1- Sim 2 – Não 9 - Ignorado) Se sim, realizou::

- | | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> Caça | <input type="checkbox"/> Colheita | <input type="checkbox"/> Pesca | <input type="checkbox"/> Aragem de terra |
| <input type="checkbox"/> Camping | <input type="checkbox"/> Plantio | <input type="checkbox"/> Realizou limpeza de locais fechados | |
| <input type="checkbox"/> Contato com roedores silvestres | | | |

Se sim, (1 - Sim 2 – Não 9 - Ignorado)

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Zona urbana | <input type="checkbox"/> Rural | <input type="checkbox"/> Urbano/rural |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|

DADOS CLÍNICOS: (1 – Sim 2 – Não 9 – ignorado)

Data do início dos sintomas: ___/___/___ Teve febre? Quantos dias? _____

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Dor de cabeça | <input type="checkbox"/> Náuseas | <input type="checkbox"/> Tosse |
| <input type="checkbox"/> Dores musculares | <input type="checkbox"/> Vômitos | <input type="checkbox"/> Dificuldade p/ respirar |
| <input type="checkbox"/> Dores nos ossos | <input type="checkbox"/> Perda de apetite | <input type="checkbox"/> Nariz escorrendo |
| <input type="checkbox"/> Dor atrás dos olhos | <input type="checkbox"/> Falta ânimo p/atividades | <input type="checkbox"/> Manchas vermelhas na pele |

DADOS LABORATORIAIS (Sorologia IgM)**(1 – reagente 2- não reagente 3 – inconclusivo 4 – não realizado)** Dengue Rubéola Leptospirose Hantavirose

IDENTIFICAÇÃO DO ENTREVISTADOR

Entrevistador:

Data de entrevista: ____/____/____

10.3 APÊNDICE 03 MANUSCRITO DO ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Vigilância sindrômica: Estudo etiológico de doenças febris agudas a partir dos casos suspeitos de dengue com sorologia não reagente. Distrito Federal, 2008

Syndromic surveillance: etiologic study of acute febrile diseases through suspected cases of dengue fever with nonreactive serology. Federal District, 2008

Autores: Maria do Socorro Nantua Evangelista e Ailton Domicio da Silva

RESUMO

Trata-se de um estudo descritivo de vigilância de síndromes febris agudas, com o objetivo de identificar casos de rubéola, leptospirose e hantavirose, a partir de casos suspeitos de dengue com sorologia não reagente. Realizou-se coleta de soro na convalescença de 144 participantes para a pesquisa de anticorpos IgM. Inicialmente, as amostras foram re-testadas para dengue e em não se confirmando foram processadas para rubéola, e quando negativas, testou-se para leptospirose. Finalmente, os resultados não reagentes para leptospirose foram processados para hantavirose. A proporção de positividade foi de 27,1%. Obteve-se 11,8% de dengue, 4,0% de rubéola, 14,1% de leptospirose. Identificou-se ainda, associação estatística entre doença e raça/cor ($p=0,0135$); baixa escolaridade ($p=0,0096$), dispnéia ($p=0,0124$), exantema/petéquias ($p=0,0007$). Identificou-se risco relativo para leptospirose de 3,75 vezes em atividades em terreno baldio ($p= 0,0135$). O uso da vigilância sindrômica foi uma importante ferramenta para detecção de outras doenças a partir de casos descartados de dengue.

Palavras-chaves: Vigilância; Síndrome; Dengue; Rubéola; Leptospirose.

ABSTRACT

This is a descriptive study of surveillance of acute febrile syndromes (AFS), in order to identify rubella, leptospirosis and hantavirus infection through suspected cases of dengue fever with nonreactive serology. The collection of serum was performed in the convalescent phase of 144 participants for the detection of IgM antibodies. Initially were retested for dengue fever; in unconfirmed cases, they were tested for rubella and, when negative, for leptospirosis. At last, the results nonreactive for leptospirosis were tested for hantavirus. The positivity was 27.1%, including 11.8% of dengue fever, 4.0% of rubella and 14.1% of leptospirosis. The study also found a statistical association between disease and race ($p = 0.0135$), low education ($p = 0.0096$), dyspnea ($p = 0.0124$), rash / petechiae ($p = 0.0007$). We identified the relative risk for leptospirosis from 3.75 times to work in a vacant lot ($p = 0.0135$). The use of syndromic surveillance was an important tool for the detection of other diseases through discarded cases of dengue fever.

Key-words: *Surveillance; Syndrome; Dengue fever; Rubella; Leptospirosis.*

Introdução

O uso da vigilância sindrômica em doença febril aguda tem sido um importante instrumento para a detecção de enfermidades não esclarecidas¹. Experiências de operacionalização desse modelo de trabalho foram testadas a partir da vigilância da dengue com vistas ao diagnóstico de leptospirose^{2,3}, da vigilância de doenças febris agudas exantemáticas para identificação de dengue e rubéola⁴ e em surto de doença aguda, em que se investigaram as hipóteses de dengue, leptospirose, doença meningocócica e hantavirose⁵.

A hantavirose^{6,7,8}, a rubéola⁴, a dengue clássica e a leptospirose apresentam manifestações clínicas inespecíficas que incluem febre, cefaléia e mialgia⁹, pródromos semelhantes a outras doenças virais, e, que o diagnóstico conclusivo tem por base os antecedentes epidemiológicos e os achados laboratoriais⁶. Nesse caso, o uso do diagnóstico diferencial a partir da vigilância das doenças febris agudas contribui significativamente para elucidação dos casos^{7,8,10}.

No Distrito Federal (DF), as manifestações oligossintomáticas¹¹ da hantavirose, rubéola e leptospirose^{4,6,7,8}, a primeira hipótese diagnóstica tem sido a dengue, elevando para quase 70,0% ao ano o total de suspeições em que não se confirma sorologicamente este diagnóstico.

Este trabalho utilizou a vigilância sindrômica com o objetivo de identificar casos de rubéola, leptospirose e hantavirose a partir dos casos suspeitos de dengue com sorologia não reagente.

Material e métodos

Trata-se de um estudo descritivo realizado no Distrito Federal de janeiro a maio de 2008, a partir de casos suspeitos de dengue com sorologia não reagente, processada no Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (Lacen/DF).

A seleção da amostra partiu da consulta dos relatórios epidemiológicos de sorologia gerados pelo Lacen para a vigilância epidemiológica, sendo elegíveis no período do estudo, elegíveis 877 pacientes com doença febril aguda, dos quais foram selecionados por sorteio aleatório simples, semanalmente, oito a dez pacientes totalizando 144 participantes. A amostra foi calculada pela fórmula $n=pq/E^2$, para estimativa de proporção (PEREIRA, 2005), considerando (E^2) de $\pm 2,5\%$ e $IC_{95\%}$. A prevalência considerada para o cálculo da amostra utilizou-se os dados de rubéola, leptospirose e hantavirose, nos anos de 2001-2006, confirmados no Sinan/DF.

Inicialmente, foram re-testadas todas as amostras para dengue com soro de convalescença coletado com no máximo 28 dias do início dos sintomas. As amostras não reagente para dengue foram testadas para rubéola; uma vez negativo, foram submetidos ao teste para leptospirose. Finalmente, os casos não confirmados para leptospirose foram processados para hantavirose.

O método utilizado foi o ELISA para detecção de IgM. Para dengue, utilizou-se o kit comercial PANBIO, e quando inconclusivo, o MAC ELISA (Instituto Evandro Chagas). Para rubéola, o kit comercial da *Behring* e para leptospirose, o Bio-Manguinhos. Nos testes para hantavirose utilizou-se o kit com antígenos do Hantavirus Andes produzido no Instituto Malbrán – Buenos Aires/Argentina.

Avaliou-se a frequência, mediana e percentagens. Para análise estatística utilizou-se teste de Qui-quadrado exato (χ^2) quando mais de vinte por cento das frequências esperadas eram menores do que cinco, com $p \leq 0,05$. Os testes foram processados no programa *Statistical Analysis Software* (SAS) versão 9.1.3. O estudo foi submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa da SES/DF e aprovado pelo Parecer nº 215/2007.

Resultados

Estudo encontrou 39/144 casos reagentes (27,1%). Dentre estes, 11,8% foi dengue, 4,0% rubéola e 14,1%, leptospirose (Tabela 1). Das amostras testadas para rubéola uma foi inconclusiva e entre as processadas para leptospirose, duas foram indeterminadas e não foram consideradas para o cálculo da proporção de positividade. Não foi identificado caso de hantavirose. As demais 102 sorologias testadas (70,8%) foram não reagentes para a totalidade das doenças pesquisadas e classificadas nesta pesquisa como doença febril aguda indiferenciada (DFI).

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados das características demográficas dos participantes. A proporção de casos confirmados por doença e sexo, observou-se predomínio do feminino em todas as enfermidades ($p=0,9568$). A faixa etária de 20 e mais anos foi a mais acometida em todas as doenças ($p=0,1854$). A raça/cor, dentre os casos de dengue, 47,1% se informaram ser branca, 29,4% preta e 23,5% parda. Entre os doentes com rubéola, 40,0% eram branca e parda, respectivamente e 20,0% amarela. Nos casos com leptospirose 64,7% informaram ser da raça/cor parda. Nas DFI observou-se que 51,0% consideram-se da raça/cor parda ($p=0,0351$). A avaliação do grau de instrução mostrou que 62,5% das pessoas com 1 a 3 anos de estudo tiveram dengue, enquanto que com 4 a 7, 8 a 11 e 12 e mais anos de estudo, encontrou-se 75,8%, 74,3% e 77,8% entre as DFI, respectivamente ($p=0,0096$).

Na avaliação das manifestações clínicas verificou-se que na dengue 100,0% das pessoas relataram mialgia, 94,1% cefaléia e prostração, 82,2% artralgia e inapetência, respectivamente, e 82,3% dor retroorbitária. Nos casos com rubéola 100,0% tiveram cefaléia e prostração, enquanto que 80,0%

manifestaram mialgia, artralgia, inapetência, exantema/petéquias e dispnéia, respectivamente. Nos participantes com leptospirose 94,1% afirmaram as manifestações clínicas de cefaléia e a mialgia e 82,2% prostração, dor retroorbitária e artralgia. Dentre as DFI, os sintomas mais freqüentes envolveram a mialgia (98,0%), a cefaléia (97,0%), a prostração (95,1%) e a artralgia (82,3%). Na comparação dos sintomas de dispnéia na dengue e leptospirose ($p= 0,0124$) e o achado de exantema/petéquias para dengue e rubéola ($p= 0,0007$), mostraram diferença estatística. A mialgia, a cefaléia, a artralgia, a prostração, a dor retroorbitária e a inapetência apresentaram percentual superior a 70,0% nas doenças citadas.

Ao considerar as exposições relacionadas à infecção por leptospira verificou-se que 41,7% dos doentes com leptospirose executaram atividades em terreno baldio, com risco relativo de 3,75 vezes ($p= 0,0135$).

Quanto à distribuição temporal da dengue, segundo o mês do início dos sintomas, 41,7% das infecções ocorreram em janeiro, 29,4%, fevereiro, 11,8% em março e abril, respectivamente, e 5,9% em maio. Em janeiro, 60,0% dos doentes adoeceram com rubéola, 20,0% fevereiro e abril, respectivamente. A leptospirose incidiu em 23,5% em janeiro e fevereiro, respectivamente, 35,3% em março, 11,8%, abril e 5,9% em maio. Nas DFI o início dos sintomas ocorreu 14,7%, 19,6%, 25,5%, 22,5% e 17,6% nos meses de janeiro, de fevereiro, de março, de abril e de maio, respectivamente (Figura 1).

Tabela 1 – Casos reagentes de dengue, rubéola e leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.

Doença	n	Reagente	%	IC (95%)
Dengue	144	17	11,8	6,47 - 17,14
Rubéola	126	5	4,0	0,51 – 7,42
Leptospirose	120	17	14,1	7,84 – 20,50

Tabela 2 – Casos reagentes de dengue, rubéola e leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.

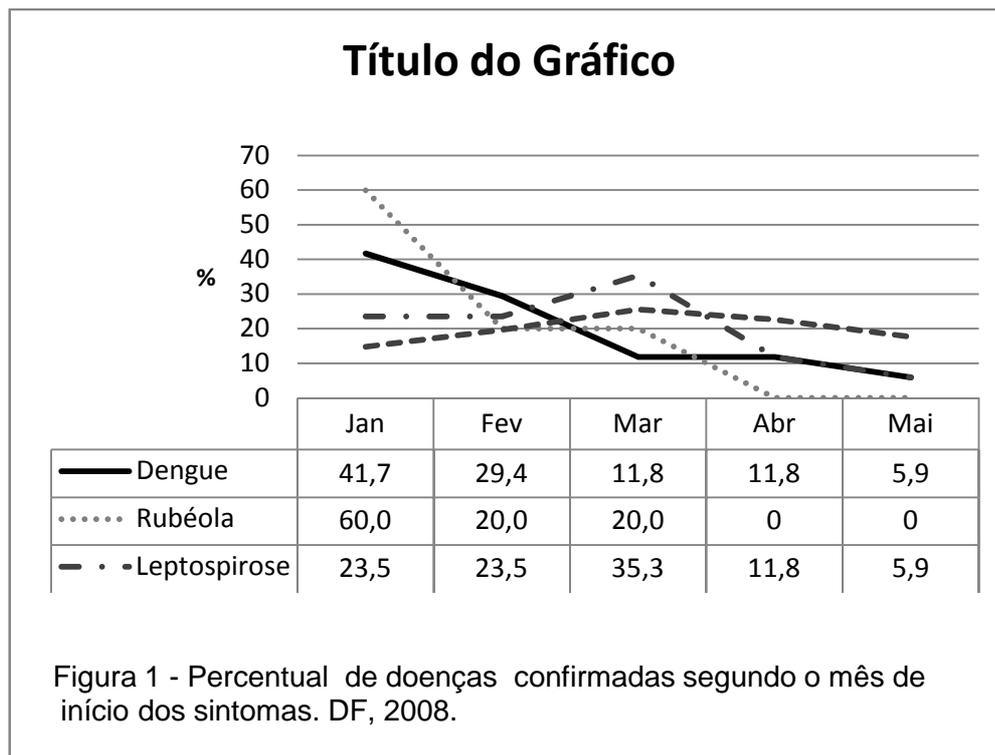
Variáveis	Dengue	Rubéola	Leptospirose	DFI
Sexo				
(p=0,9568)				
Fem	9 (52,9%)	3 (60,0%)	10 (58,8%)	62 (60,8)
Masc	8 (47,1%)	2 (40,0%)	7 (41,2%)	102 (39,2%)
Faixa etária				
(p=0,1854)				
10 - 19	-	-	3 (17,6%)	18 (17,6%)
20 - 29	2 (11,8%)	4 (80,0%)	5 (29,5%)	27 (26,5%)
30 - 39	6 (35,3%)	-	4 (23,5%)	22 (21,6%)
40 - 49	4 (23,5%)	1 (20,0%)	3 (17,6%)	18 (17,6%)
50 e mais	5 (29,4%)	-	2 (11,8%)	17 (16,7%)
Raça/cor				
(p=0,0351)				
Branca	8 (47,1%)	2 (40,0%)	5 (29,4%)	31 (30,4%)
Preta	5 (29,4%)	-	1 (5,9%)	18 (17,6%)
Amarela	-	1 (20,0)	-	1 (1,0%)
Parda	4 (23,5%)	2 (40,0%)	11 (64,7%)	52 (51,0%)
Escolaridade				
(p=0,0096)				
Nenhum	-	-	-	3 (100,0)
1 a 3	5 (62,5%)	-	2 (25,0%)	1 (12,5%)
4 a 7	4 (12,1%)	-	4 (12,1%)	25 (75,8%)
8 a 11	4 (5,7%)	4 (5,7%)	10 (14,3%)	52 (74,3%)
12 e mais	4 (14,8%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	21 (77,8%)

Obs: Excluído os casos inconclusivos
p-valor para teste exato de χ^2

Tabela 3 – Análise das exposições dos pacientes com leptospirose. DF, janeiro a maio de 2008.

Exposição	Leptospirose				RR (IC _{95%})	p
	Não		Sim			
	Nº	%	Nº	%		
Criação de animais					1,68	0,2892
Sim	39	81,2	9	18,7	(0,70 – 4,06)	
Não	64	88,9	8	11,1		
Contato com ratos					0,61	0,5341
Sim	19	90,5	2	9,5	(0,15 – 2,49)	
Não	82	84,5	15	15,5		
Caixa de gordura					0,61	0,7059
Sim	10	90,9	1	9,1	(0,09 – 4,23)	
Não	93	85,3	16	14,7		
Caixa d'água					–	1,0000
Sim	2	100	-	0,0		
Não	101	85,6	17	14,4		
Fossa					–	1,0000
Sim	2	100	-	0,0		
Não	101	85,6	17	14,4		
Terreno baldio					3,75	0,0135
Sim	7	58,3	5	41,7	(1,59 – 8,82)	
Não	96	88,9	12	11,1		
Lixo/entulho					1,62	0,4175
Sim	11	78,6	3	21,4	(0,53 – 4,95)	
Não	92	86,8	14	13,2		
Água/lama					1,70	0,2581
Sim	28	80	7	20,0	(0,70 – 4,10)	
Não	75	88,2	10	11,8		
Rio/córrego					1,62	0,4175
Sim	11	78,6	3	21,4	(0,53 – 4,95)	
Não	92	86,8	14	13,2		

p-valor para teste exato de χ^2



Discussão

A proporção de positividade encontrada foi de 27,1% dos casos com doença febril aguda, incluindo dengue, leptospirose e rubéola. Estudos semelhantes foram realizados na Venezuela em 1998, e estabeleceu-se a etiologia da dengue, rubéola, Epstein-Barr e citomegalovírus em 77,9% dos casos⁴. Em Jaén no Peru, de 2004 e 2005, identificou-se 65,4% das patologias, incluindo malária, leptospirose, dengue, Rickettsioses e Bartonelosis¹. As diferenças substanciais das proporções de confirmação devem-se em parte ao fato que o presente trabalho contemplou apenas os primeiros cinco meses do ano.

A confirmação da dengue correspondeu a 11,8% do total de casos investigados. Estudo realizado em Barbados no período de 1995 a 1997 identificou 44,0%, 33,0% e 42,0%, respectivamente, a partir de pacientes suspeitos de leptospirose¹¹. No Vietnã, em 2001, o percentual alcançado foi de 33,4% durante a investigação de febre aguda indiferenciada¹².

A rubéola teve 4,0% de confirmação, percentual inferior ao encontrado em Zulia - Venezuela (1998) e em Niterói-RJ (1994-1998), a partir de doenças exantemáticas, onde as freqüências foram de 38,2% e 21,0% de rubéola,

respectivamente^{4,13}. Outro levantamento em Yucatán – México (1988 e 2001) referido por Bustos et al¹⁴ a partir de suspeitos de dengue, mostrou uma detecção de 10,0% de sujeitos com rubéola. Valero & Maldonado¹⁵, na Venezuela no período de 1998 a 2001, também verificaram 1,2% de rubéola a partir do diagnóstico presuntivo de dengue. Em 2007, houve uma ampla circulação do vírus da rubéola em alguns municípios brasileiros¹⁶ e refletiu em surto no DF, e a baixa proporção de positividade encontrada nesta casuística possivelmente representou o final do surto no DF.

A leptospirose teve uma incidência 14,1%. Trabalhos realizados utilizando a vigilância sindrômica, tais como o de Libraty et al.¹⁷ na cidade de Kamphaeng Phet, Tailândia, entre 1994 a 1999, encontraram uma incidência de 19,0%. Em Porto Rico (1996), detectou-se 27,0% de leptospirose². No Brasil, Mato Grosso do Sul, (2000 a 2001), verificou-se uma taxa de 15,9%¹⁸. Sobretudo, ficou evidente que os doentes com manifestação oligoassintomática de leptospirose que procuram o sistema de saúde do DF, parte deles foram submetidos ao exame sorológico de dengue, e o uso da vigilância sindrômica permitiu o esclarecimento diagnóstico, ratificando os trabalhos mencionados anteriormente^{2,11,17,18,19}.

A execução de atividades em áreas de terreno baldio mostrou um risco relativo de 3,75 ($p= 0,0135$). A literatura tem apresentado padrões epidemiológicos de transmissão entre as pessoas expostas à água contaminada por urina de rato, principalmente no período de chuvas^{20, 21}, em atividades ocupacionais e recreacionais em águas pluviais e fluviais, respectivamente^{22,23}, e estreita relação com as condições sócio-econômicas da população^{18,24}. Com base na literatura, parece sugestivo pensar que as transmissões da leptospirose no DF estão relacionadas mais a exposições no ambiente doméstico e de trabalho, uma vez que a hidrografia não favorece a inundações e o saneamento básico alcança quase a totalidade da população urbana do DF.

A avaliação da raça/cor autorreferida pelos entrevistados do estudo mostrou diferença estatisticamente significativa para dengue e a raça/cor branca e negra, rubéola e raça/cor branca, leptospirose e raça/cor parda ($p=0,0351$). Em estudo apresentado por Torres²⁵, quanto ao risco de desenvolver febre hemorrágica da dengue, a raça branca apresentou maior incidência quando comparada à negra.

Dados de 2007 a 2008 do Brasil mostraram que dos casos de rubéola e leptospirose, quase sessenta por cento dos doentes eram da raça branca, respectivamente²⁶, coincidindo com os achados desse estudo para rubéola e diferenciando para leptospirose.

Observou-se também associação estatística entre escolaridade de 1 a 3 anos e dengue, bem como entre 12 e mais anos de estudo e rubéola ($p=0,0096$). Vasconcelos et al.²⁷ não encontraram correlação positiva entre dengue e escolaridade no Ceará em 1994. Por sua vez, em Salvador-Bahia no ano de 1998, constatou-se que quanto maior o nível de escolaridade, menor a incidência de dengue²⁸. Ainda em Salvador-Bahia, também se observou uma associação entre o menor grau de instrução e leptospirose²⁹.

Nesta casuística, os principais sinais e sintomas presentes na definição de caso suspeito de dengue manifestaram-se em todas as doenças pesquisadas numa proporção acima de 80,0%, com exceção da dor retroorbitária nos casos de rubéola (60,0%). A dispnéia mostrou-se estatisticamente associada à dengue e à leptospirose ($p=0,0124$), e o exantema/petéquias à dengue e rubéola ($p=0,0007$). Em alguns estudos a proporção das manifestações clínicas foi semelhante ao desta pesquisa, e outros achados, encontraram abaixo dos 80,0%^{10,30}. Essas evidências mostraram a dificuldade da diferenciação puramente clínica na elucidação diagnóstica^{9 10 17} e a importância de acurar a vigilância sindrômica.

Quando analisada a sazonalidade das doenças nesta pesquisa, a maior ocorrência foi observada no primeiro trimestre do ano (79,5%), padrão epidemiológico já evidenciado por Siqueira et al.³¹ em relação a dengue no Brasil. Por sua vez este perfil também apresenta similaridade com a leptospirose, conforme estudo de série histórica (1967-1977) realizado em São Paulo³². Espera-se maior transmissão de dengue e leptospirose nos períodos chuvosos²⁴, o que coincidiu com o período de levantamento de dados desta pesquisa no DF.

Em resumo, este estudo ressaltou o incremento do diagnóstico de dengue, rubéola e leptospirose a partir dos casos não confirmados de dengue, evidenciando a importância da abordagem sindrômica em doenças febris agudas, o que favorece a uma menor subnotificação um melhor conhecimento do perfil epidemiológico e a implementação de ações de controle oportunas.

Referências

1. Troyes LR, Luis Fuentes T, Mario Troyes R, Luis Canelo D, Maria Garcia M, Elizabeth Anaya R, et al. Etiologia del síndrome febril agudo em La Provincia de Jaén, peru 2004-2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2006; 23(1): 165-74.
2. Sanders EJ, Rigau-Pérez JG, Smits HL, Deseda CC, Vorndam VA, Aye T, et al. Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1966. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; 61(3): 399-404.
3. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JAD, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Porto Rico. *Acta Tropica* 2005; 96: 36-46.
4. León LC, Estévez J, Castillo FM, Callejas D, Echevarría JM. Diagnóstico etiológico de pacientes com exantemas o quadro febriles atendidos em 1998. Estado Zulia, Venezuela. *Rev Méd Chile*. 2004; 132: 1074-84.
5. Santos E D, Hironi S T, Sabioni C H, Ascenzi E D, Buzzar M R, Alves M J C P, et al. Surto de rickettsioses do Grupo Febre Maculosa entre pescadores, Paulínia, São Paulo. In: Brigina K. Os Casos que não se confirmaram como dengue durante a epidemia de dengue no Município de Campinas/SP [Tese] Campinas (SP), Universidade de Campinas; 2002.
6. Organización Panamericana de La Salud. Hantavírus en las Américas, guia para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. *Caderno técnico N° 47*. 1999.
7. Baum S. Infecciones por micoplasma. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 1993. In Hinojosa P M, Villagra C E, Mora R J, Maier L. Identificación de otros agentes infecciosos em casos sospechos de síndrome cardiopulmonar por hantavírus. *Rev Méd Chile*. 2006; 134:332-8.
8. Raboni SM, Levis S, Rosa EST, Bisordi I, Delfraro A, Lemos E, et al. Hantavirus infections in Brazil: development and evaluation of an enzyme immunoassay and immunoblotting base don N recombinant protein. *Diagnostic Microbiology and Infections Diseases*. 2007; 58:89-97.

9. Flannery B, Pereira MM, Velloso LF, Carvalho CC, Cades LG, Orrico GS, et al. Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001; 65 (5): 657-63.
10. Díaz F A, Matínez RA, Villar L A, Critérios clínicos para diagnósticos el dengue em los primeiros dias de enfermedad. *Biomédica.* 2006; 22-0.
11. Levett P N, Branch S L, Edwards C N. Detection of dengue infection in patients investigated for Leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Hyg.* 2000; 62(1): 112-4.
12. Phuong HL, Vries PJ, Nga TTT, Giao PT, Hung LQ, Binh TQ, et al. Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infectious Diseases.* 2006; 6: 1-9.
13. Oliveira SA, Camacho LAB, Bettini LR, Fernandes DG, Gouvea NAC, Barros RAQ, et al. Manifestações articulares nas viroses exantemáticas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1999; 32 (2):125-30.
14. Bustos J, Hamdam A, Loroño MA, Monteiro MT, Gómez B. Serologically proven acute rubella infection in patient with clinical diagnosis of dengue. *Epidemiol Infect.* 1990; 104(2): 297-302.
15. Valero N, Maldonado M. Importancia del diagnóstico confirmatório em enfermidades exantemáticas de etiologia viral en El estado Zulia, Venezuela: uma revisão del problema. *Invest Clin.* 2006; 47(3): 301-10.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Surto de rubéola no Brasil Atualização. [Acessado em 12 mar 2009]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/alerta_rubeola_21_12_2007.pdf.
17. Libraty DH, Myint SA, Murray CK, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, et al. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai Children. *Plos Neglected Diseases.* 2007; 1 (3):1-7.
18. Souza AI, Nogueira JMR, Pereira MM. Anticorpos antileptospira em pacientes de Mato Grosso do Sul com suspeita clínica de dengue ou hepatite. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2007; 40 (4):431-5.
19. Peru. Ministerio de Salud. Perfil etiológico del síndrome febril icterohemorrágico agudo y síndrome febril icterico agudo en Los Valles del Apurímac, Quillabamba,

- Chanchamayo y alto Huallaga, Peru, 1999-2000. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2003; 30 (3): 132-7.
20. Barcellos C, Sabroza PC. The place behind the case: leptospirosis risks and associate environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 17 (Suppl): 59-67.
21. Tassinari WS, Pellegrini DCP, Sabroza PC, Carvalho MS. Distribuição espacial da Leptospirose no Município do Rio de Janeiro, Brasil, ao longo dos anos de 1996-1999. *Cad. Saúde Pública*. 2004; 20 (6):1721-9.
22. Swapna RN, Tuteja U, Nair L, Sudarsana J. Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North Kerala, India. *Indian Journal of Medical microbiology*. 2006; 24(Suppl 4): 349-52.
23. Sehgal SC. Epidemiological partterns of leptospirosis. *Indian Journal of Medical microbiology*. 2006; 24(Suppl 4): 310-11.
24. Barcellos C, Lammerhirt C B, Almeida M A B, Santos E. Distribuição espacial da leptospirose no rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2003; 19(5):1283-99.
25. Torrez, EM. *Dengue*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2005.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informação de Agravos de Notificação. [Acessado em 12 março 2009] Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>
27. Vasconcelos PFC, Lima JWO, Rosa APAT, Timbó MJ, Rosa EST, Lima HR, et al. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiologico aleatório 1998. *Rev. Saúde Pública*. 1998; 32(5): 447-54.
28. Teixeira, MG, Barreto ML, Costa MCN, Ferreira LDA, Vasconcelos P. Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil. *Epidemiologia e Serviços da Saúde*. 2003; 12 (2): 87-97.
29. Dias JP, Teixeira MG, Costa MCN, Mendes CMCM, Guimarães P, Reis MG, et al. Factors associated with leptospira sp infection in a large urban Center in

- northeasten Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007; 40 (5): 499-504.
30. Casali CG, Pereira MRR, Santos LMJG, Passos MNP, Fortes BPMD, Valencia LIO, et al. A epidemia de dengue/dengue hemorrágica no Município do Rio de Janeiro, 2001/2002. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004; 37 (4): 296-9.
31. Siqueira Jr JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício ACR, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in Brazil, 1981-2002. *Emerging Infections Diseases*. 2005; 11 (1):48-53.
32. Romero EC, Bernardo CCM, Yasuda PH. Human leptospirosis: a twenty-nine-year serological study in São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. S. Paulo*. 2003; 45 (5): 245-8.