



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE BIOTECNOLOGIA

GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

REPHANY FONSECA PEIXOTO

**ANÁLISE DOS SOROTIPOS DE VÍRUS DENGUE NO
ESTADO DA PARAÍBA, NO PERÍODO DE 2012-2015**

JOÃO PESSOA – PB

2016

REPHANY FONSECA PEIXOTO

**ANÁLISE DOS SOROTIPOS DE VÍRUS DENGUE NO ESTADO DA
PARAÍBA, NO PERÍODO DE 2012-2015**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) submetido ao Curso de Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biotecnologia.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Tatjana Keesen de Souza Lima

JOÃO PESSOA – PB

2016

P379a Peixoto, Rephany Fonseca.
Análise dos sorotipos de vírus dengue no estado da Paraíba, no período de 2012-2015 / Rephany Fonseca Peixoto.- João Pessoa, 2016.
72f. : il.
Orientadora: Tatjane Keesen de Souza Lima
Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (Graduação) - UFPB/CB
1. Biotecnologia. 2. Arboviroses. 3. Sorotipos DENV.
4. Vírus dengue - Paraíba.

UFPB/BC

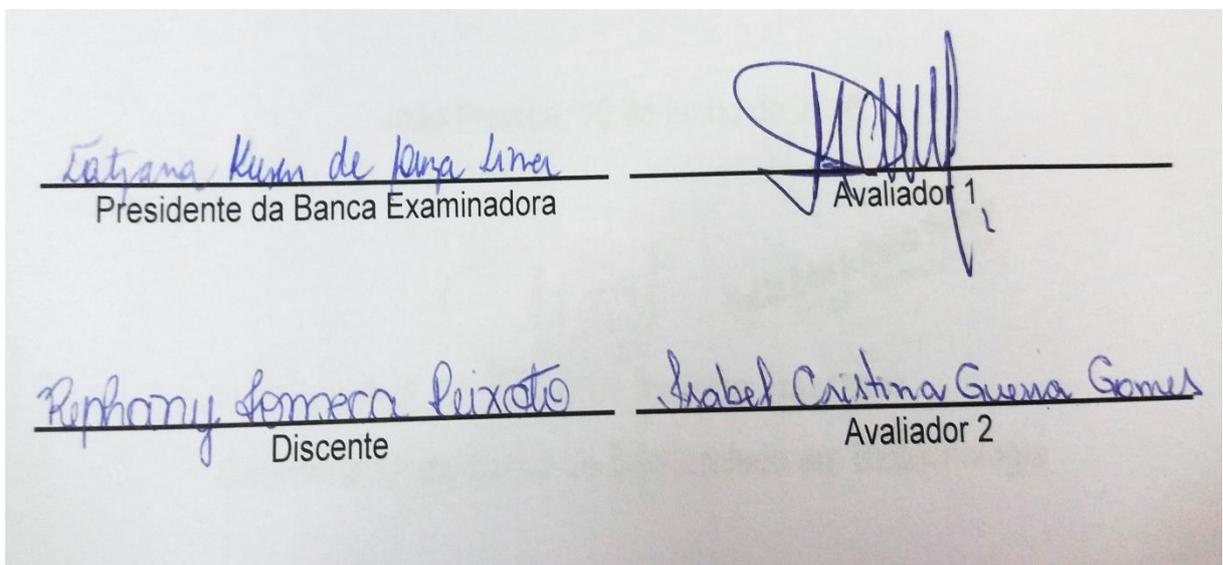
CDU: 60(043.2)

REPHANY FONSECA PEIXOTO

**ANÁLISE DOS SOROTIPOS DE VÍRUS DENGUE NO ESTADO DA
PARAÍBA, NO PERÍODO DE 2012-2015**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) submetido ao Curso de Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biotecnologia.

BANCA EXAMINADORA:



The image shows a photograph of a document with four handwritten signatures in blue ink, each written over a horizontal line. The signatures are arranged in two rows. The top row contains the signature of Tatiana Kusan de Lima Lima, identified as the President of the Examination Board, and the signature of an evaluator identified as 'Avaliador 1'. The bottom row contains the signature of Rephany Fonseca Peixoto, identified as the student (Discente), and the signature of Isabel Cristina Guerra Gomes, identified as 'Avaliador 2'.

Tatiana Kusan de Lima Lima
Presidente da Banca Examinadora

Avaliador 1

Rephany Fonseca Peixoto
Discente

Isabel Cristina Guerra Gomes
Avaliador 2

JOÃO PESSOA - PB

2016

**Dedico honrosamente aos meus pais,
por todo amor, cuidado e proteção.**

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pelo dom da vida! Por me permitir alimentar e viver os meus sonhos diariamente!

Aos meus pais, **Edizio e Yaponira**, por serem minhas grandes paixões e que se sacrificam todos os dias por mim! Por serem meus maiores exemplos de dignidade e luta! Meu amor por vocês é imenso! OBRIGADA POR TUDO!

Ao meu irmão **Erick**, que tanto amo. Por ser para mim uma eterna criança e um companheiro inseparável!

Ao meu namorado, **João Victor**, por ser um porto seguro nos meus momentos de dúvida, meu sorriso nos momentos de felicidade e meu aconchego nos dias difíceis. TE AMO!

Aos meus **avós**, que estão ao meu lado apoiando minhas decisões! Celebrando minhas conquistas!

Aos meus **amigos**, por compartilharem comigo suas vidas e tornarem a minha muito mais leve!

À minha estimada orientadora, Professora **Tatjana Keesen**, por confiar no meu trabalho e me encorajar a dar o meu melhor para a ciência! Por além de ser um espelho de profissional a ser seguido, me ensinar diariamente a ser uma pessoa melhor!

À **Isabel Cristina e Bruna Macedo**, por serem meu braço direito nesse trabalho e na vida! Obrigada por cada planilha analisada, por cada momento vivido e amizade compartilhada!

À toda **família LABDIC**, por tornarem o laboratório um ambiente tão agradável para se trabalhar! Por todas as grandes gargalhadas diárias! Sei que posso contar com vocês, muito obrigada!

Aos colegas do Laboratório de Biotecnologia Celular e Molecular, por terem sido fundamentais no meu aprendizado em pesquisa e vida acadêmica!

À turma de Biotecnologia 2012.1! Em especial a **Deyse, Eduarda e Éssia** por serem minhas grandes companheiras nesses 4 anos de curso!

À **todos os professores** do bacharelado em Biotecnologia que com seus conhecimentos me formaram como profissional! Fizeram-me refletir sobre a vida e sobre minhas condutas! Obrigada!

À **equipe da secretaria de Saúde da Paraíba** pela presteza na disponibilização dos dados da dengue, em especial a Izabel Sarmento!

Ao professor **Josélio Galvão** e a equipe do laboratório de Biologia Molecular de Doenças Infecciosas e do Câncer, pelo auxílio essencial na realização das principais técnicas desse estudo! Muito Obrigada!

Aos membros da Banca Examinadora, **Isabel Cristina Guerra Gomes e Rafael de Almeida Travassos**, pela disponibilidade em contribuir para o enriquecimento desse trabalho! Obrigada!

“Ainda que eu fale as línguas dos homens e dos anjos, se não tiver amor, serei como o sino que ressoa ou como o prato que retine. Ainda que eu tenha o dom de profecia, saiba todos os mistérios e todo conhecimento e tenha uma fé capaz de mover montanhas, se não tiver amor, nada serei...”.

I Cor 13:1-7

RESUMO

A dengue é uma doença infecciosa causada por um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus*, família Flaviviridae. O vírus dengue é transmitido por artrópodes, especificamente por mosquitos das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Existem quatro sorotipos diferentes do vírus da dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, que estão presentes principalmente em áreas tropicais e subtropicais do mundo, inclusive no Brasil. Segundo a Organização Mundial de Saúde, mais de 50 milhões de pessoas se infectam por ano em mais de 100 países do mundo. Dessa forma, a infecção por dengue é considerada um importante problema de saúde pública mundial. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico e os sorotipos circulantes da dengue no estado da Paraíba, no período de 2012 a 2015. Um estudo descritivo foi realizado, a partir de dados secundários registrados, no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), da Paraíba. Esses dados foram fornecidos pela secretaria estadual de saúde. Os casos notificados foram analisados em diversos parâmetros como gênero, faixa etária, sorotipo do vírus envolvido, meses de notificação, classificação clínica e evolução da doença. De 2012 a 2015 na Paraíba foram notificados 65.928 casos suspeitos de dengue, dos quais 49,36% (32.545) foram confirmados. O ano de 2015 registrou o maior número de casos suspeitos (29.227) dos quais 45,9% (13.416) foram confirmados. Os meses de maior notificação da doença foram no primeiro semestre do ano, com maior incidência entre os meses de abril e maio. A classificação predominante foi febre da dengue/dengue sem sinais de alarme, equivalente a 98,2% dos casos. Houve, em todos os anos, predominância da infecção no sexo feminino e em indivíduos de faixa etária de 15 a 34 anos. Observou-se também que 98% dos indivíduos confirmados com algum sorotipo de dengue evoluíram para a cura. Em 2013 e 2014, ocorreu a co-circulação dos 4 sorotipos DENV na Paraíba. O sorotipo DENV-1 foi predominante de 2012 a 2015. Nossos resultados evidenciam os sorotipos circulantes no estado, assim como caracterizam o perfil de ocorrência da dengue na Paraíba.

Palavras-chave: Arboviroses. Sorotipos DENV. Paraíba.

ABSTRACT

Dengue is an infectious disease caused by an arboviruses belonging to the genus *Flavivirus*, family Flaviviridae. Dengue virus is transmitted by arthropods, specifically by mosquitoes of the species *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. There are four different serotypes of dengue virus: DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4, which are present mainly in tropical and subtropical areas of the world, including Brazil. According to the World Health Organization, over 50 million people are infected each year in more than 100 countries worldwide. Therefore, dengue infection is considered an important public health problem worldwide. The purpose of this study was to analyze the epidemiological profile and co-circulating serotypes of dengue in the state of Paraíba, between the years 2012 to 2015. A descriptive study was conducted from secondary data recorded by SINAN, National System for Notifiable Diseases. These data were provided by the State Health Department of Paraíba. Reported cases were analyzed on various parameters such as gender, age, virus serotype, months of notification, clinical status and disease progression. Between 2012 to 2015 in Paraíba were reported 65,928 suspected cases of dengue, of which 49,36% (32.545) were confirmed. 2015 presented the highest number of suspected cases (29.227), however merely 45,9% (13.416) were confirmed. Disease months of notification were higher in the first half of the year, with the highest incidence between April and May. The predominant classification was classic dengue/dengue without warning signs, equivalent to 98% of cases. There was, in all of these years, prevalence of infection in women and in individuals aged between 15-34 years. It was also observed that 98% of subjects with a confirmed dengue serotype evolved to the cure. In 2013 and 2014, occurred co-circulation of all four DENV serotypes in Paraíba. DENV-1 serotype was predominant throughout all years studied. Our results show the circulating serotypes in the state, as well as characterize the occurrence of dengue in Paraíba.

Keywords: arboviruses. DENV serotypes. Paraíba.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapa de localização da Paraíba	34
Figura 2: Número de casos suspeitos e confirmados no estado da Paraíba, 2012-2015	40
Figura 3: Número de casos confirmados e incidência da dengue no estado da Paraíba, 2012-2015	41
Figura 4: Número de casos confirmados e incidência da dengue em João Pessoa, 2012-2015	42
Figura 5: Distribuição mensal dos casos confirmados na Paraíba nos anos de 2012 (A), 2013 (B), 2014 (C) e 2015(D)	43
Figura 6: Distribuição por gênero e idade dos casos de dengue na Paraíba, 2012-2015	46
Figura 7: Soroprevalência por ano nos casos confirmados de dengue na Paraíba, 2012 – 2015	48
Figura 8: Soroprevalência por gênero nos casos confirmados de dengue na Paraíba, 2012 -2015.....	49

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Primers utilizados na transcrição reversa seguida pela reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) para identificação e genotipagem dos sorotipos DENV	36
Tabela 2: Reagentes utilizados na transcrição reversa seguida pela reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) e suas respectivas concentrações.....	37
Tabela 3: Aspectos clínicos e epidemiológicos avaliados nos casos de dengue na Paraíba, 2012-2015.....	45
Tabela 4: Diagnóstico de dengue realizado na Paraíba, 2012-2015.....	47
Tabela 5: Associação entre padrões clínicos e sorotipo DENV de pacientes com dengue na Paraíba, 2012-2015	50

SIGLAS E ABREVIACÕES

Ae.: *Aedes*

FD: Febre da Dengue

DENV: Vírus dengue

DENV-1: Sorotipo 1 dos vírus dengue

DENV-2: Sorotipo 2 dos vírus dengue

DENV-3: Sorotipo 3 dos vírus dengue

DENV-4: Sorotipo 4 dos vírus dengue

ELISA: Ensaio imunoenzimático indireto

FHD: Febre hemorrágica da dengue

HI: Inibição de hemaglutinação

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

NS: Proteína não estrutural do vírus

NS1: proteína não estrutural 1

NS2A: proteína não estrutural 2A

NS2B: proteína não estrutural 2B

NS3: proteína não estrutural 3

NS4A: proteína não estrutural 4A

NS4B: proteína não estrutural 4B

NS5: proteína não estrutural 5

OMS: Organização mundial de saúde

ORF: do Inglês *Open reading frame*

PB: Paraíba

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PrM: Proteína pré-membrana

SCD: Síndrome do choque da dengue

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

OBS.: As abreviaturas e símbolos utilizados nesse trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções que seguem o sistema internacional de unidades (S.I).

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1 Breve Histórico	19
2.2 Agente Etiológico.....	20
2.3 Vetor.....	24
2.4 Patogênese e Manifestações Clínicas da Infecção por Dengue.....	26
2.4.1 Diagnóstico.....	27
2.5 Epidemiologia	28
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Geral	31
3.2 Específicos	31
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1 Esboço do Estudo	33
4.2 Considerações Éticas	33
4.3 Área de Estudo.....	33
4.4 Obtenção dos dados.....	34
4.5 Critérios de Seleção dos Casos Suspeitos e Confirmados	35
4.6 Identificação dos Sorotipos Virais.....	35
4.7 Análise Estatística	37
5 RESULTADOS	40
5.1 Casos de Dengue e Incidência na Paraíba de 2012 a 2015	40
5.2 Casos de Dengue e Incidência em João Pessoa de 2012 a 2015	41
5.3 Distribuição Temporal dos Casos de Dengue na Paraíba de 2012 a 2015	42

5.4 Características Clínicas e Demográficas dos Casos de Dengue na Paraíba de 2012 a 2015	45
5.5 Ensaio realizado no diagnóstico dos casos de Dengue na Paraíba de 2012 a 2015	46
5.6 Sorotipos do vírus Dengue circulantes na Paraíba de 2012 a 2015.....	48
6 DISCUSSÃO.....	52
7 CONCLUSÃO	57
8 REFERÊNCIAS	59
9 ANEXOS.....	70

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, acentuou-se o desenvolvimento de pesquisas na área das doenças infecciosas, visando uma maior compreensão do mecanismo de ação das distintas infecções, gerando conhecimento para avanços no controle e diagnóstico dessas afecções (SILVA; PAES, 1999).

Devido ao alto impacto na saúde pública mundial, a dengue é um dos principais alvos de estudo na área. Consiste de uma doença infecciosa causada pelo vírus da dengue (DENV), um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* do gênero *Flavivirus*. Atualmente, são descritos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) que possuem maior ocorrência em áreas tropicais e subtropicais do mundo, onde o Brasil está inserido (GUHA-SAPIR; SCHIMMER, 2005).

A transmissão dos diferentes genótipos do vírus da dengue ocorre através de artrópodes, principalmente por mosquitos das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. As fêmeas destas espécies realizam o repasto sanguíneo em um indivíduo infectado pelo DENV, contraindo o vírus e após aproximadamente 12 dias tornam-se infectivas, ou seja, ao realizar novo repasto irão contaminar um indivíduo susceptível a infecção (DIAS et al., 2010). Em média, de 5 a 6 dias após a transmissão surgem os sintomas, dentre os mais clássicos estão: febre alta, dor retroorbital, cefaléia, artralgia, mialgia, petéquias, exantema, leucopenia e fadiga (OOI; CHAN, 2015).

A partir das manifestações clínicas apresentadas nos casos de dengue e a correlação existente entre a sintomatologia e a gravidade da doença, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1997, classificou a dengue em três categorias: Febre da Dengue (DF), uma doença febril aguda; Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), caracterizada pela elevação da permeabilidade vascular e modificação da hemostasia podendo evoluir para choque hipovolêmico conhecido como Síndrome do Choque da Dengue (SCD)(OMS, 1997). Entretanto, em janeiro de 2014, uma nova classificação dos casos de dengue foi adotada no Brasil, revisada pela OMS no ano de 2009, classificando a doença como dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave (OMS, 2009).

A infecção por dengue é considerada uma das principais causas de mortalidade e morbidade (ENDY, 2015), devido ao elevado número de casos descritos anualmente e a quantidade de pessoas sobre risco de infecção. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cerca de 50-100 milhões de casos são notificados por ano em mais de 100 países do mundo. Ocorrendo, anualmente, epidemias nas zonas urbanas e peri-urbana, sobretudo nos países localizados nos trópicos (GUZMAN et al., 2010). O número médio de casos notificados, anualmente, à Organização Mundial da Saúde (OMS) aumentou de 908 durante os anos 1950 para 514.139 na década de 1990 (GUHA-SAPIR; SCHIMMER, 2005). Cerca de 50 milhões de casos são estimados para cada ano, ocorrendo uma média de 24.000 mortes no mundo, e um aumento de 100% está previsto nas próximas duas a três décadas (OMS, 2009).

A primeira grande epidemia de dengue grave nas Américas ocorreu em Cuba, em 1981 e desde então, um crescimento significativo do número de casos no continente vem sendo observado. Fatores como a urbanização, deterioração social, ambiental e fatores climáticos favorecem a proliferação do vírus da dengue e dos mosquitos do gênero *Aedes*, o que justifica essa disseminação (GÓMEZ-DANTÉS et al., 1995). O Brasil é o país que apresenta o maior número de casos de dengue nas Américas, quando comparado aos demais países. Na década passada, mais de 4 milhões de casos ocorreram no continente americano, dos quais cerca de 80% pertenciam ao Brasil (TEIXEIRA et al., 2013).

Desta forma, torna-se notório que a dengue é um grave problema de saúde pública e que há necessidade que estudos na área continuem sendo desenvolvidos para traçar um perfil clínico-epidemiológico da doença. Assim, a geração de estratégias de prevenção, diagnóstico e alvos terapêuticos para a doença se viabiliza.

Referencial Teórico

2 Referencial Teórico

2.1 Breve Histórico

A dengue foi caracterizada há séculos, sendo que os primeiros registros que descreviam sintomas semelhantes aos da dengue foram feitos na dinastia Chin (265 – 420 d.C.), que foram republicados em uma enciclopédia médica chinesa no ano de 992 d.C. (GUBLER, 2006). A partir do século XVII, epidemias intermitentes da doença começaram a ser descritas, afetando continentes como a Ásia e as Américas (MURRAY; QUAM; WILDER-SMITH, 2013).

A partir do século XVIII, iniciou-se a disseminação da doença para cidades tropicais costeiras ao redor do mundo, através de navios negreiros e comerciais (GUBLER, 1997). Estas embarcações transportavam mosquitos do gênero *Aedes* infectados e hospedeiros humanos susceptíveis, além de possuírem ambientes favoráveis à reprodução do inseto vetor (WILDER-SMITH; GLUBER, 2008). No período da Segunda Guerra Mundial, a dispersão dos distintos sorotipos do vírus dengue (DENV) ocorreu através de militares e refugiados virêmicos. Recipientes propícios ao acúmulo de água e deposição de larvas do *Aedes*, em veículos e propriedades aniquiladas acentuaram o espalhamento do vetor. Sendo assim, o movimento migratório de tropas associado à destruição do meio ambiente e assentamentos humanos, contribuíram para a propagação do vírus dengue e do mosquito vetor, sobretudo para o Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental (SNOW et al., 2014).

Durante a Segunda Guerra Mundial também ocorreu a identificação dos 4 sorotipos DENV. As primeiras amostras de dengue foram isoladas quase que simultaneamente por pesquisadores americanos e japoneses em 1943 (KIMURA; HOTTA, 1944; SABIN; SCHELINGER, 1945). Sabin percebeu então, divergências antigênicas entre os isolados e denominou-os sorotipos 1 e 2, respectivamente (SABIN, 1952). Após essa primeira identificação, foram caracterizados os sorotipos 3 e 4, isolados em epidemias de dengue grave ocorridas nos centros urbanos da Tailândia e Filipinas, na década de 50 (HAMMON et al., 1960).

Após a Guerra, uma série de fatores como a urbanização acelerada, onde havia habitações inadequadas, sistemas precários de distribuição de água e esgoto,

além do crescimento populacional acelerado reforçaram a dispersão do vírus e do vetor entre diversas regiões geográficas (WEAVER; VASILAKIS, 2009). Desde então, o Sudeste da Ásia manteve-se hiperendêmico para os quatro sorotipos do vírus dengue DENV. As epidemias iniciais de dengue nesta região ocorreram em cidades com população acima de 10.000 pessoas, apresentando um padrão de surtos anuais, elevada incidência de infecções em crianças e casos de dengue hemorrágica (SMITH, 1956; HAMMON et al, 1960; HALSTEAD,1992).

Nos séculos XIX e XX, ocorriam nas Américas apenas epidemias esporádicas, com intervalos de até 37 anos, provavelmente causadas pela introdução de um único sorotipo (EHRENKRANZ; VENTURA; GUADRADO, 1971). Porém, alterações pós-guerra permitiram, na década de 60, a inserção dos sorotipos DENV 2 e 3. Em 1977, o DENV 1 também foi introduzido ao continente tornando-se endêmico (GUBLER,1989). O primeiro grande surto de dengue grave associado ao sorotipo 2 do DENV ocorreu em Cuba, em 1981, quando 344.203 casos de dengue foram notificados, sendo 10.312 casos graves e 158 mortes. Antecedente a este evento, casos suspeitos de dengue e dengue grave haviam sido notificados por cinco países, porém nem todos preenchiam os critérios da Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico dessa doença. O segundo grande surto no continente americano ocorreu na Venezuela em 1989 e, desde então, os quatro sorotipos de dengue estão circulando entre as Américas (PINHEIRO; CORBER, 1997).

No Brasil, os primeiros relatos de dengue são do início do século XX, em Niterói, Rio de Janeiro (YANG, 2003). Segundo o Ministério da Saúde, a presença do vírus no país foi registrada clínica e laboratorialmente, no início dos anos 80, em Boa Vista (RR), especificamente dos DENV-1 e DENV-4. Na década de 80, houve surtos no Rio de Janeiro e em algumas capitais do Nordeste, sendo a infecção por dengue recorrente no Brasil até os dias atuais (CÂMARA et al., 2007).

2.2 Agente Etiológico

O vírus dengue é um dos principais agentes patogênicos transmitidos por artrópodes em todo o mundo, pertencente ao grupo dos arbovírus (PROMMALIKIT; THISYAKON, 2014). A permanência do DENV na natureza envolve reservatórios;

vertebrados que podem ser humanos ou animais e vetores; artrópodes do gênero *Aedes* que se infectam após realizarem repasto sanguíneo em vertebrado virêmico (SILVA, 2009).

O DENV possui quatro sorotipos distintos antígenicamente, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. O complexo viral formado pelos 4 sorotipos do vírus dengue está inserido na família *Flaviviridae*, o qual possui três gêneros: o *Pestivirus*, que inclui vírus como o da peste suína clássica, o *Hepacivirus*, no qual encontra-se o vírus da hepatite C e o gênero *Flavivirus*, onde estão agrupados os quatro sorotipos do vírus dengue (HALSTEAD, 1988; GUBLER, 1998). Por pertencerem ao gênero *Flavivirus*, os sorotipos DENV apresentam relação filogenética com o grupo de vírus da encefalite japonesa e com o vírus da febre amarela (KUNO et al, 1998; KYLE; HARRIS, 2008).

Do ponto de vista molecular, dengue é um vírus constituído por um RNA de fita simples de polaridade positiva, envelopado, esférico, com diâmetro de 50 nm (SCREATON et al, 2015). Seu genoma tem, em média, 11 kB, cercado por regiões não codificantes (UTRs) 5' e 3'. As estruturas secundárias das regiões 5'UTR e 3'UTR relacionam-se com a replicação, a tradução e o empacotamento do genoma viral (PUTNAK, 1990). Além disso, possui uma única fase aberta de leitura (ORF), codificando uma poliproteína que é clivada por proteases virais e celulares, em três proteínas estruturais (C, prM/M e E) e sete proteínas não-estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) (DE LA GUARDIA; LLEONART, 2014).

A proteína C é a proteína que constitui o nucleocapsídeo do vírus envolvendo o RNA (HENCHAL; PUTNAK, 1990). A proteína prM é uma precursora que durante a morfogênese viral é clivada, formando uma proteína de 75 aminoácidos e 8kD, denominada proteína M. Esse processo está diretamente relacionado com a maturação e liberação do vírus, posteriormente (CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006). Já a proteína E é a principal proteína estrutural e desempenha papel fundamental nas atividades biológicas do ciclo viral, tais como: montagem das partículas virais e interação com receptores (HEINZ, 1986). A associação entre as três proteínas garante a conformação estrutural do vírus, sendo a proteína E o principal alvo da imunidade humoral (CHANG, 1997).

A NS1 é uma proteína não estrutural que atua na fase inicial da infecção viral, podendo ser expressa de três maneiras: no retículo plasmático das células

infectadas (residente), na superfície dessas células (ancorada) e livre no soro de um indivíduo infectado (secretada). Sendo sua forma secretada atuante sobre a patogênese da doença e alvo de anticorpos neutralizantes (LINDENBACH et al., 2007). A NS2A é uma proteína necessária para a replicação viral, pois garante o correto processamento proteolítico da NS1. Já a NS2B está associada à membrana e forma o complexo NS2B-NS3, atuando como protease. A NS3, por sua vez, é caracterizada como uma proteína bifuncional que atua como helicase e protease. As proteínas NS4A E NS4B estão envolvidas na adequada localização das proteínas virais, síntese de RNA e montagem do vírion (CHANG, 1997). NS4A associada a NS1 garante a atividade da replicase viral. Já a NS4B é um potente inibidor do interferon-beta (IFN- β) e interferon gama (IFN- γ) de sinalização. Já a NS5 é a maior proteína não estrutural conservada entre os *Flavivirus*, serve como RNA polimerase viral RNA-dependente, bem como metiltransferase, uma outra enzima essencial na via de nivelamento (CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006). Além disso, a NS5 demonstrou induzir a transcrição e tradução de interleucina-8 (IL-8), recrutadora de neutrófilos, por meio da ativação do promotor CAAT (MEDIN; FITZGERALD; ROTHMAN, 2005).

As células do organismo humano, susceptíveis a infecção por dengue podem ser, principalmente, da linhagem mononuclear fagocitária e da medula óssea (KURANE; ENNIS, 1992; RODENHUS-ZYBERT et al., 2010). O processo de replicação viral tem início com a entrada do vírus na célula hospedeira por endocitose, por meio da ligação entre a proteína viral do envelope e receptores da membrana plasmática. Podendo também ocorrer através da porção Fc de um complexo imune, que contém o vírus da dengue, ligada a um receptor Fc nas células alvo. A acidificação das vesículas endossomais provoca alterações conformacionais no vírion, resultando em uma trimerização irreversível da proteína E. O peptídeo de fusão é exposto, mediando à fusão entre as membranas decorrendo na liberação do nucleocapsídeo no citoplasma. O RNA viral livre no citoplasma é encaminhado ao retículo endoplasmático rugoso sendo processado e iniciando a síntese de RNA, que consiste em partículas virais imaturas. Posteriormente, essas partículas são transportadas para a rede trans-Golgi, onde ocorre a glicosilação da proteína do envelope e a prM é clivada por uma proteína do

tipo furina, promovendo a maturação (SCREATON et al, 2015). Por fim, as partículas infecciosas (maduras) são liberadas da célula pela via exocítica.

Fatores como a recombinação gênica, o fluxo gênico (migração) e crescente densidade da população vetor/hospedeiro devem ser considerados em relação aos mecanismos de evolução do DENV. Porém, a alta taxa de mutação viral gerada pela ausência de mecanismos de reparo da RNA polimerase, é o fator determinante da variabilidade genética do vírus da dengue (CHEN; VALISAKIS, 2011).

A partir de estudos filogenéticos, na década de 90, subtipos ou genótipos dos 4 sorotipos do vírus dengue foram identificados, comprovando a evolução molecular possível em um mesmo sorotipo (RICO-HESSE, 1990). Alguns estudos sugerem uma relação entre o genótipo e a virulência (HARRIS; KYLE, 2008).

Atualmente, os genótipos DENV encontram-se classificados com base na variação de nucleotídeos, a qual pode estar associada com diferentes níveis de virulência. Segundo essa classificação, o DENV-1 possui 5 genótipos: Genótipo I oriundo do Sudeste da Ásia, China e Oriente Médio; Genótipo II: isolado na Tailândia durante nas décadas de 50 e 60; Genótipo III : proveniente da Malásia; Genótipo IV: advindo do Japão, Coréia, China, Mianmar, Malásia, Indonésia, ilhas do oeste do Pacífico e Austrália; Genótipo V: cepas isoladas nas Américas, Oeste da África e Ásia (WEAVER; VASILAKIS, 2009).

O DENV-2 possui 6 genótipos, sendo eles: Genótipo asiático I representando isolados da Tailândia, Malásia, Camboja, Mianmar, Vietnã, e Austrália; Genótipo asiático II: representando da China, Indonésia, Filipinas, Taiwan, Sri Lanka, Índia, Honduras e México; Genótipo sudeste asiático/americano: representando amostras coletadas no Sudeste da Ásia, na América Central, América do Sul e Caribe; Genótipo cosmopolita: cepas distribuídas em ampla área geográfica, leste e oeste da África, Oriente Médio, subcontinente indiano, Ilhas do Pacífico e Austrália; Genótipo americano: amostras oriundas das Américas Central e do Sul, Caribe, subcontinente Indiano e ilhas do Pacífico; Genótipo silvestre: amostras provenientes não só de humanos, mais de mosquitos arbóreos e primatas do Oeste da África e Sudeste Asiático (CHEN; VASILAKIS, 2011; SILVA, 2013).

O DENV-3 também possui 5 genótipos, semelhante ao DENV-1: Genótipo I proveniente da Indonésia, Cingapura, Malásia, Filipinas, Taiwan e Ilhas do Pacífico

Sul; Genótipo II: isolados da Tailândia, Cingapura, Indonésia, Taiwan, Vietnã, Bangladesh, Camboja, China, Japão e Mianmar; Genótipo III: isolados do Sri Lanka, Índia, Japão, Taiwan, Cingapura, Samoa, leste da África, América Central, América do Sul e Caribe; Genótipo IV: oriundo de Porto Rico e Tahiti; Genótipo V: advindo das Filipinas, Japão, China e Brasil (CHEN; VASILAKIS, 2011; SILVA, 2013).

Por fim, o DENV-4 que possui 4 genótipos: Genótipo I que representa amostras das Filipinas, Tailândia, Vietnã, Mianmar, Malásia, Sri Lanka, Índia, Japão, China e Brasil. Genótipo II: isolados de todas as partes do Sudeste da Ásia, China, Ilhas do oeste do Oceano Pacífico, Austrália, Caribe e Américas; Genótipo III: representado por cinco cepas recentes isoladas na Tailândia e Genótipo IV: representando as cepas silvestres conhecidas de DENV4, isoladas de macacos na Malásia (CHEN; VASILAKIS, 2011; SILVA, 2013). Atualmente, há relatos da existência de um novo sorotipo de DENV (DENV-5), sendo associado a casos graves da doença e isolado na Malásia (VASILAKIS et al., 2013).

2.3 Vetor

Os vetores do vírus da dengue são mosquitos pertencentes à família *Culicidae* e ao gênero *Aedes*. Para se considerar uma espécie como vetor, essa deve ser capaz de se infectar com o agente etiológico via oral e transmiti-lo a um hospedeiro susceptível. Desta forma, as espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são os vetores competentes do vírus DENV 1-4 (HARRIS; KYLE, 2008).

O principal transmissor do vírus da dengue é o *Aedes aegypti*. Uma espécie antropofílica, nativa da selva africana que se espalhou pelo mundo através de navios negreiros e comerciais, entre os séculos XVIII e XIX (SMITH, 1956). É um mosquito pequeno, de coloração preta e branca, presentes predominantemente em regiões tropicais e subtropicais (WEAVER; REISEN, 2010). Atualmente, é considerada uma espécie domesticada, pois deposita seus ovos em recipientes artificiais com água, nas proximidades de habitações humanas (RODHAIN; ROSEN, 1997).

No início do século XX, a febre amarela se disseminava através do *Aedes aegypti* no Brasil, levando milhares de pessoas a óbito. Devido a essa epidemia grave, na década de 40, iniciou-se uma campanha de combate aos vetores da

doença que acarretou na erradicação do mosquito. Considera-se que o combate à febre amarela influenciou o quadro de transmissão de dengue no país, na primeira metade do século passado. Porém, com o enfraquecimento dos programas de controle ocorreu à reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil, nos anos 70 (BRAGA; VALLE, 2007).

O ciclo de transmissão no vetor tem início quando a fêmea do *A. aegypti* realiza seu repasto sanguíneo. Ao se alimentar do sangue de um indivíduo infectado por dengue, o vírus infecta células epiteliais do intestino médio do mosquito. Posteriormente, a progenitura viral é liberada na hemocele e infectam outros órgãos, como as glândulas salivares e os ovários. Uma vez que, a replicação viral ocorreu nas glândulas salivares, em um novo repasto o vírus é transmitido a um indivíduo saudável pela saliva do mosquito infectado (CARRINGTON; SIMMONS, 2014). Além disso, ocorre também a transmissão transovariana do vírus, ocorrendo na deposição de ovos infectados, sendo esses resistentes a dessecação por até um ano. É válido ressaltar que essa resistência também ocorre em ovos não infectados pelo vírus dengue (ZEIDLE et al, 2008).

Além do vírus dengue, o *Aedes aegypti* pode transmitir o vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), o vírus da febre amarela (YFV), o vírus Chikungunya (CHIKV), o vírus Mayaro (MAYV) e o Zika Vírus (ZIKV) (MARCONDES; XIMENES, 2015). Recentemente, o padrão de epidemias por arbovírus no Brasil e, de maneira semelhante, na região do Pacífico mudou. Na verdade, as epidemias atuais ocorrem devido a co-circulação de vários sorotipos da dengue, juntamente com o da chikungunya e vírus Zika (CALVEZ et al, 2016).

O vetor secundário da dengue é o *Aedes albopictus*, também pertencentes à família *Culicidae*, sendo uma espécie originária na Ásia e no Pacífico Ocidental de comportamento antropofílico agressivo (GRATZ, 2004). Acredita-se que sua distribuição pelo mundo se deu através do comércio de pneus oriundos do Japão. Atualmente, está presente no continente americano e em mais de 22 países da Europa (COLLANTES et al, 2015). Ao contrário do *Aedes aegypti*, é típico de áreas rurais e peridomiciliares. Preferem os ocos de árvores e recipientes naturais para depositar seus ovos, possuindo hábito alimentar diurno. Há relatos de que além de transmitir os 4 sorotipos DENV, o *Aedes albopictus* transmite também 22 outros

arbovírus (GRATZ, 2004), dentre eles, o vírus Chikungunya (CHIKV) com casos documentados em países como Brasil, Itália e França (DELISLE et al, 2015) .

2.4 Patogênese e Manifestações Clínicas da Infecção por Dengue

O mecanismo de ação da infecção no organismo humano inicia-se após a picada de um mosquito vetor fêmea infectado. Partículas virais infectam células de Langerhans e macrófagos presentes na derme do hospedeiro. Logo após, ocorre à migração dessas células infectadas para os linfonodos de drenagem de pele; até alcançarem a circulação sistêmica infectando também células do baço, decorrendo em virêmia (SIMMONS et al, 2015).

Durante uma infecção primária, distintas reações imunológicas são ativadas. A imunidade celular participa dessa resposta ao patógeno por meio da ação de células T auxiliares (TCD4⁺) e células T citotóxicas (T CD8⁺). As TCD4⁺ ativadas interagem com macrófagos, produzindo citocinas como a IL-2 que estimula a proliferação dos linfócitos T, B e células NK. Além da IL-2, outras citocinas são produzidas, como por exemplo, IFN- γ (Interferon- γ) e TNF- α (Fator de necrose tumoral- α) (FIGUEIREDO, 1999). Outro mecanismo de ação das TCD4⁺ é a ativação dos linfócitos T citotóxicos e linfócitos B. Os linfócitos T CD8⁺, por sua vez, atuam sobre a infecção pela sua capacidade citotóxica e através da produção de citocinas, como o IFN- γ (CHAKRAVARTI; KUMARIA, 2006). Já na imunidade humoral, ocorre a produção de anticorpos específicos contra as proteínas de superfície do envelope viral. Durante o período virêmico, surgem no soro do indivíduo infectado anticorpos do tipo IgM. Dias após a detecção de IgM , ocorre a produção de imunoglobulinas G conferindo ao individuo imunidade permanente para dado sorotipo (LUPI; CARNEIRO; COELHO, 2007).

Estudos sugerem uma relação entre a gravidade do quadro clínico da doença e a resposta gerada pela ativação da imunidade celular e humoral (MARTINA, 2014). Sendo assim, apesar dos mecanismos envolvidos na dengue grave não estarem bem elucidados, existe algumas hipóteses sobre esse tema.

Uma das teorias é de que o quadro clínico da doença seja influenciado, pelo aumento da permeabilidade capilar gerado pela produção excessiva de citocinas pró- inflamatórias. Dessa forma, uma resposta ambígua é gerada, sendo eficaz no

combate ao vírus e danosa ao indivíduo infectado (ROTHMAN; ENNIS, 1999). Segundo Halstead (1988), os anticorpos produzidos em uma infecção primária não confere imunidade a outro sorotipo DENV. O autor explica que imunocomplexos seriam formados pelo novo sorotipo viral, que iriam se ligar a macrófagos, por receptores Fc positivos, onde se replicariam livremente. O processo de replicação promoveria liberação de substâncias vasoativas e aumento a permeabilidade capilar. Sendo assim, uma infecção secundária grave é gerada (HALSTEAD, 1988, LUPI; CARNEIRO; COELHO, 2007).

Em 1997, a OMS classificou os casos de dengue de acordo com as manifestações clínicas em 3 categorias: Febre da Dengue (FD), Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), e Síndrome do Choque da Dengue (SCD) (OMS, 1997). Esta classificação foi revisada pela OMS no ano de 2009, e em janeiro de 2014, o Brasil adotou a nova classificação dos casos de dengue: Dengue sem Sinais de Alarme (DSSA), Dengue com Sinais de Alarme (DCSA) e Dengue Grave (DG), (OMS, 2009).

Dengue sem sinais de alarme corresponde à febre da dengue, cujos sintomas são: febre, cefaleia, dor retrorbital, mialgia, artralgia, náuseas, leucopenia e petéquias. A maioria dos casos de dengue sem sinais de alarme possui duração de 2 a 7 dias e um prognóstico de cura. Considera-se dengue com sinais de alarme, quando o paciente apresenta os seguintes sintomas: febre, dor abdominal intensa, vômitos constantes, acúmulo de líquido intracavitário, hepatomegalia superior a 2 cm, sangramento de mucosas, lipotímia, letargia e elevação do hematócrito. E por fim, os casos de dengue grave são caracterizados por: extravasamento acentuado de plasma, taquicardia, extremidades frias, pulsação indetectável, hipotensão arterial, insuficiência respiratória, sangramento grave, alterações da consciência, dano hepático importante e miocardite (OMS, 2009; DIAS et al, 2010).

2.4.1 Diagnóstico

O diagnóstico da dengue se dá por meio de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico se dá pela análise da sintomatologia como, por exemplo, febre, dores nas articulações, náuseas. Entretanto devido outras doenças com sintomatologia semelhante a da dengue, por vezes o diagnóstico se torna de difícil definição (SOUZA et al., 2008). Os exames laboratoriais são utilizados

visando à confirmação precisa do caso de dengue e acompanhamento detalhado do caso, pois envolvem a detecção do vírus, do RNA viral, de antígenos virais e anticorpos.

O ensaio imunoenzimático MAC-Elisa é o mais utilizado e acessível. Esse ensaio baseia-se em detectar anticorpos das classes IgM e IgG no soro do paciente, com infecção aguda (RIGAU-PEREZ et al,1994). Outro ensaio é o teste NS1; que consiste na detecção da proteína não estrutural NS1 (antígeno) no soro do indivíduo com suspeita de dengue, nos primeiros dias de infecção (PESSOA, 2012).

Outras técnicas utilizadas são as específicas para a detecção e diferenciação do vírus. A principal delas é a RT-PCR (reverse transcriptase - polymerase chain reaction), caracterizada por ser eficiente na identificação do sorotipo infectante. Em resumo, amostras de RNA são extraídas a partir do soro do paciente com suspeita de dengue. Em seguida, esse material genético é amplificado através de uma reação em cadeia da polimerase. Uma nova amplificação é realizada, com primers específicos para regiões do genoma conservadas por cada sorotipo (SUDIRO et al,1997).

Entretanto, segundo o Ministério da Saúde (2009), no Brasil o tipo de diagnóstico predominante é o clínico epidemiológico, associado ao teste sorológico e o NS1. Com o advento de epidemias de outras arboviroses no país, como a Zika e a Chikungunya, existe uma preocupação em busca de testes diagnósticos mais específicos, que auxiliem a diferenciar essas três doenças, por possuírem sintomatologias muito semelhantes, o que dificulta a diferenciação clínica entre elas.

2.5 Epidemiologia

A dengue é um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Cerca de 3,5 bilhões de pessoas, residentes em países de clima tropical e subtropical, estão sob risco de infecção por dengue. Anualmente, estima-se a ocorrência de 390 milhões de casos dessa doença (TELLE et al, 2016).

Segundo Teixeira et al. (2013), o perfil epidemiológico da dengue no Brasil alterou-se na última década, sendo caracterizado pela elevação da incidência dos casos. Em 2002, cerca de 700 mil casos foram notificados entre as cinco regiões do país. Já no ano de 2010, aproximadamente um milhão de casos foram registrados

(TEIXEIRA et al, 2013). Em 2012, uma diminuição de 22% dos casos foi registrada pela Secretaria de Vigilância em Saúde. Entretanto, a ocorrência de dengue no país é crescente (SVS, 2012).

Diversos estudos são desenvolvidos em todo o país, traçando o perfil epidemiológico em diversos estados. Barreto e Texeira (2008) descreveram um perfil geral do país, notando a ocorrência de epidemias recorrentes, mais visível nos grandes centros urbanos e com elevação nos casos mais graves. Câmara et al. (2007) correlacionaram estados e regiões mais acometidos por dengue no Brasil, concluindo que o país se divide em dois grupos distintos quanto ao número de notificações de casos. O primeiro grupo compreende as regiões Nordeste e Sudeste, que deteve cerca de 86% das notificações, enquanto o segundo compreende as demais regiões (14%) .

Na década de 90, a região Nordeste teve um total de 848.775 mil casos de dengue notificados. A população residente nos nove estados da região, apresenta o maior risco de infecção por dengue dentre as demais regiões do Brasil (TEIXEIRA et al, 1999), devido fatores socioeconômicos como saneamento básico deficiente e baixa conscientização da população.

A Paraíba, em um período de 17 anos (1995-2012), registrou 229.922 casos de dengue, dos quais 366 foram classificados como dengue grave e ocorreram 33 óbitos (SVS, 2013). Apesar do elevado número de casos no estado, são necessários estudos para elucidação das circunstâncias que envolvem os casos de dengue e os sorotipos circulantes.

Sendo assim, o presente estudo foi desenvolvido visando descrever a incidência da dengue e a ocorrência de seus sorotipos na Paraíba, entre os anos de 2012 e 2015. Dessa forma, o estudo visou identificar as regiões mais afetadas no estado, o que poderá auxiliar o âmbito da saúde pública da Paraíba, já que vivemos atualmente um momento crítico, devido a ocorrência de casos de Zika vírus e sua relação com a microcefalia (LIUZZI et al., 2016), como também casos crescentes de Chikungunya (SES/PB, 2016).

Objetivos

3 Objetivos

3.1 Geral

Avaliar os sorotipos circulantes da dengue e o seu perfil epidemiológico no estado da Paraíba, no período de 2012 a 2015.

3.2 Específicos

- Verificar o número de casos confirmados e identificar as taxas de incidência da dengue na Paraíba entre 2012 e 2015.
- Verificar o número de casos confirmados e identificar as taxas de incidência da dengue em João Pessoa - PB entre 2012 e 2015.
- Investigar o período do ano com maior número de casos de dengue
- Analisar características clínicas e demográficas dos casos de dengue na Paraíba entre 2012 e 2015.
- Monitorar e descrever os sorotipos circulantes na Paraíba entre 2012 e 2015.

**Material e
Métodos**

4 Material e Métodos

4.1 Esboço do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, no qual todas as análises são realizadas em um único momento, ou seja, não ocorrendo o seguimento dos indivíduos. Estudo observacional, por se tratar de uma análise na qual os indivíduos atendiam critérios específicos para serem agrupado. E por fim, descritivo por não ocorrer interferência do pesquisador nos dados analisados. Esse trabalho foi realizado a partir de dados secundários dos casos de dengue, no estado da Paraíba no período entre 2012 e 2015.

4.2 Considerações Éticas

Para realização deste estudo, este projeto foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal da Paraíba (CAAE: 36522414.2.0000.5183). O estudo foi realizado em parceria com a Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba e do Departamento de saúde da cidade de João Pessoa.

4.3 Área de Estudo

O estado da Paraíba localiza-se no leste da região nordeste do Brasil. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a Paraíba possui um território de 56.469,744 km², com uma população de aproximadamente 3.766,528 habitantes e densidade demográfica de 69,32 hab/km². O estado se divide em 223 municípios e quatro mesorregiões (Zona da mata, Agreste, Borborema e Sertão) agrupadas de acordo com semelhanças sociais e econômicas. A Paraíba está localizada no leste da Região Nordeste do Brasil e faz divisa com os estados do Rio Grande do Norte, Pernambuco e Ceará (IBGE, 2012). João pessoa, a capital do estado, tem população estimada em 769,604 habitantes, sendo a oitava cidade mais populosa na região nordeste (IBGE, 2010).

Figura 1 – Mapa da localização da Paraíba



4.4 Obtenção dos dados

De acordo com o Ministério da Saúde brasileiro, a dengue é uma doença de notificação obrigatória. Assim, os arquivos de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) permitem o cálculo dos casos de suspeita de dengue no país (Anexos 1 e 2). O presente estudo foi realizado, com base em dados secundários cedidos pela Secretária de Saúde do Estado da Paraíba. Os arquivos analisados compreendiam todos os casos de suspeita de dengue, no período de 2012 a 2015. Tais registros apresentaram irregularidades no preenchimento e análises manuais foram realizadas. Algumas das alterações feitas foram: exclusão de dados duplicados e uniformização de parâmetros como gênero.

Uma avaliação minuciosa foi realizada, incluindo parâmetros como: idade, sexo, gestação, autoctonia, sorotipo, classificação final e evolução do caso. A seleção das variáveis considerou a relevância epidemiológica de cada uma delas associada ao perfil descritivo desse trabalho.

4.5 Critérios de Seleção dos Casos Suspeitos e Confirmados

Foram considerados casos suspeitos de dengue; Indivíduos que residiam ou haviam viajado para áreas endêmicas da doença, com aparecimento de febre, náuseas, vômitos, mialgia, artralgia, petéquias, trombocitopenia e prova do laço positiva em um período de até 14 dias. E casos confirmados de dengue; indivíduos classificados de acordo com as características clínicas e / ou confirmados laboratorialmente por detecção de genotipagem e exame sorológico, a partir de amostras de soro.

Os casos confirmados foram, posteriormente, agrupados de acordo com as classificações da organização mundial de saúde (WHO). Os registros dos anos de 2012 e 2013 foram classificados em: febre da dengue, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue. Em 2014, passaram a ser classificados como dengue sem sinais de alarme, dengue com sinais de alarme e dengue grave, respectivamente, no ano de 2014. Entretanto, no Brasil, a classificação dengue com complicações (DCC), foi adotada pelo SINAN para casos graves da doença.

4.6 Identificação dos Sorotipos Virais

Para uma investigação precisa dos sorotipos virais circulantes no Estado da Paraíba, amostras obtidas a partir de pacientes com suspeita de dengue foram submetidos à técnica de RT – PCR. Inicialmente, foi realizada a extração de RNA do soro desses pacientes, utilizando o QIAmp Viral Mini Kit (QIAGEN; Valencia, EUA), a partir do protocolo descrito pelo fabricante.

Em seguida foi realizada a identificação e genotipagem dos sorotipos do DENV, através das amostras de soro, utilizando a metodologia previamente descrita por Lanciotti et al. (1992). Por meio dessa técnica, é possível detectar os quatro sorotipos da dengue de forma simultânea, em um procedimento semi-nested, que é dividido em duas etapas distintas, formando amplicons com tamanho delimitados para cada sorotipo.

Primeiramente, no procedimento denominado transcrição reversa seguida da reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR), primers consensuais foram utilizados

(D1 e D2), para os 4 sorotipos DENV. Além desses, foram utilizados também os iniciadores TS1, TS2, TS3 e TS4, específicos para os DENV-1 a 4, respectivamente.

Tabela 1 - Primers utilizados na genotipagem dos sorotipos DENV.

Oligonucleotídeo Iniciador	Sequência	Tamanho do amplicon
D1 (+)	5' - TCAATATGCTGAAACGCGGAGAAACCG-	511 pb
D2 (-)	5' - TTGCACCAACAGTCAATGTCTTCAGGTTC-	511 pb
TS1 (-)	5' - CGTCTCAGTGATCCGGGGG-	482 pb (D1 + TS1)
TS2 (-)	5' - CGCCACAAGGGCCATGAACAG-	119 pb (D1 + TS2)
TS3 (-)	5' - TAACATCATCATGAGACAGAGC-	290 pb (D1 + TS3)
TS4 (-)	5' - CTCTGTTGTCTTAAACAAGAGA-	392 pb (D1 + TS4)

Fonte: Adaptado de Costa, 2014.

Na transcrição reversa seguida de PCR, o procedimento ocorre da seguinte forma: em um eppendorf de 0,6 mL ou 1,5 mL, cerca de 5 µL do RNA extraído foi adicionado, 5,5 µL de água livre de nucleases, 0,75 µL dos iniciadores D1 e D2, que estavam em uma concentração de 10 µM, 0,5 µL da enzima AMV-RT e 12,5 µL do PCR Access Quick Master Mix (Promega; Madison, EUA), para chegarmos em um total de 25 µL da mistura RT-PCR. Os tubos seguiram para o termociclador. Nesse aparelho, primeiro ocorreu a transcrição reversa, após um período de 45 minutos (45 °C) ocorreu a ativação da enzima (Condições de ativação: 95 °C por 2 minutos) e por fim, as amostras foram submetidas a 30 ciclos subsequentes de desnaturação a 94 °C por 35 segundos, hibridização a 56 °C por 1 minuto, extensão das fitas de cDNA a 72 °C por 2 minutos e por fim, uma extensão final, também a 72 °C por 10 minutos.

Na segunda etapa, semi-nested PCR, para tipagem dos vírus dengue, os produtos obtidos pela reação anterior são diluídos em uma proporção de 1:100 em água deionizada (IDT; Iowa, USA), utilizando um volume equivalente de 2,5 µL do produto da 1ª etapa e 247,5 µL de água. Em eppendorfs novos de 200 µL, foram adicionados 6,25 µL de água livre de nucleases, 0,75 µL dos iniciadores D1, TS1, TS2, TS3 e TS4 (Concentração: 10µM), 12,5 µL do PCR Access Quick Master Mix (Promega; Madison, EUA) e 2,5µl da amostra diluída (Tabela 2). As amostras

seguiram novamente para o termociclador, no qual foram submetidas a ativação da enzima a 95 °C por 2 minutos, submetida a 18 ciclos de desnaturação a 94 °C por 35 segundos, hibridização a 56 °C por 1 minuto, extensão a 72 °C por 2 minutos e um tempo de extensão final , também a 72 °C por 10 minutos.

Tabela 2 - Reagentes utilizados na transcrição reversa seguida pela reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) e suas respectivas concentrações.

Reagentes	Mistura para RT - PCR (1x)	Mistura para Semi - Nested (1x)
Água livre de nucleases	5,5 µL	6,25 µL
10 µM iniciador D1	0,75 µL	0,75 µL
10 µm iniciador D2	0,75 µL	
10 µM iniciadores TS1-4		0,75 µL
2,5 U/ µL enzima AMV-RT	0,5 µL	
Master Mix (Acess Quick- Promega)	12,5 µL	12,5 µL
RNA	5 µL	
cDNA da RT-PCR		2,5 µL

Fonte: Adaptado de Costa, 2014.

O processamento das amostras, no ano de 2012, foi realizado pela Universidade Federal de Pernambuco e em 2013 pelo Laboratório de Biologia Molecular de Doenças Infecciosas e do Câncer da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Em 2014, as amostras foram processadas pela Escola Técnica da Universidade Federal da Paraíba e já em 2015 as amostras forma realizadas por nós em parceria com o Laboratório de Biologia Molecular de Doenças Infecciosas e do Câncer (UFRN).

4.7 Análise Estatística

O Software Microsoft Excel 2007 foi utilizado para o armazenamento de dados e organização dos parâmetros. O software Graph Pad Prism 5 foi utilizado na

geração dos gráficos e tabelas. Utilizou-se ainda o software estatístico SPSS 13.0 (IBM,EUA) para as análises estatísticas, observando-se o nível de 5% de significância em testes de cross-tabs e Qui-quadrado.

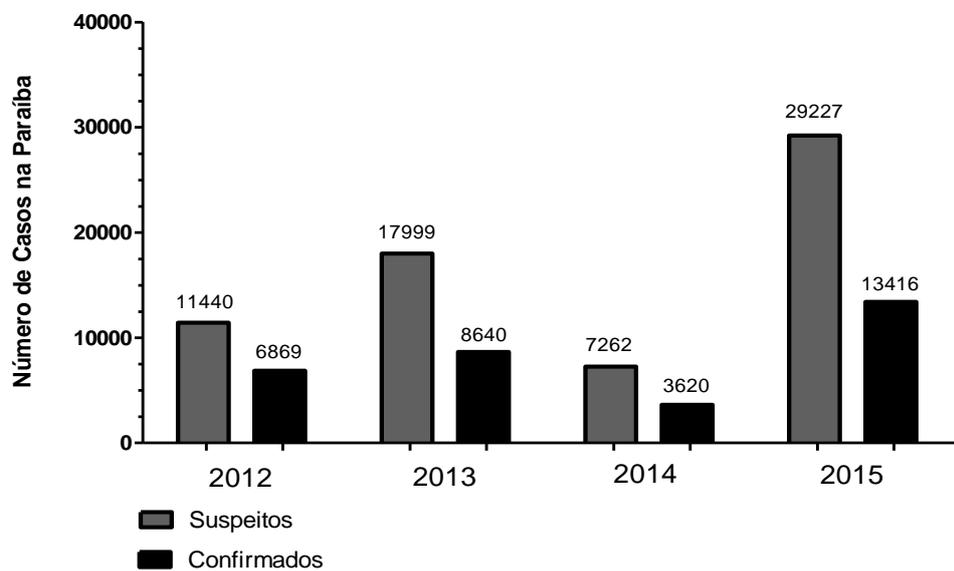
Resultados

5 Resultados

5.1 Casos de Dengue e Incidência na Paraíba de 2012 a 2015

No estado da Paraíba entre os anos de 2012 e 2015, um total de 65.928 casos suspeitos de dengue foi registrado. Dos quais, 49,36% foram classificados como confirmados, o que corresponde a aproximadamente 32.545 casos (Figura 2).

Figura 2 - Número de casos suspeitos e confirmados no estado da Paraíba, 2012-2015.



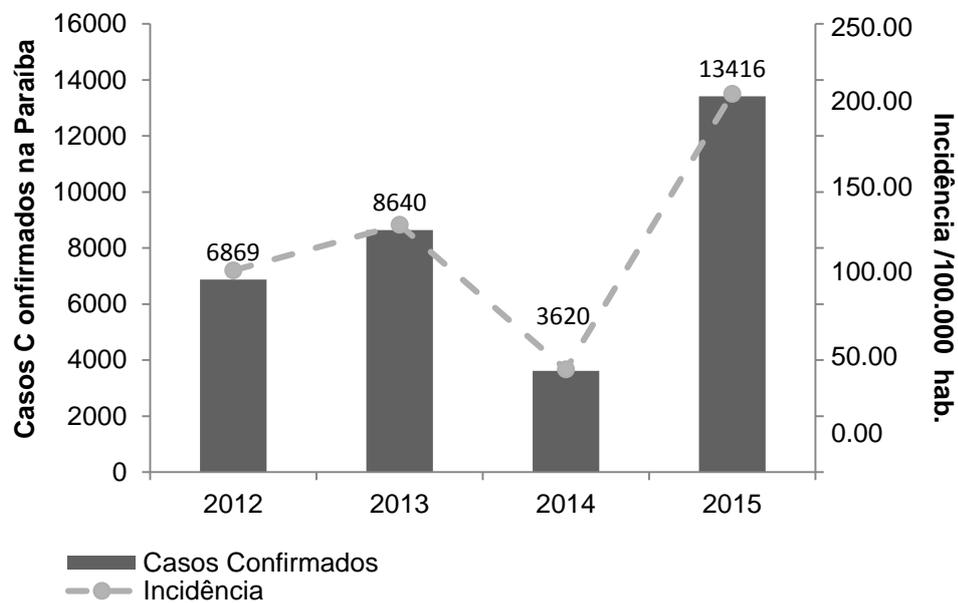
Fonte: Autor, 2016.

Ao avaliar o número de registros por ano, os seguintes resultados foram obtidos: o ano com maior número de casos confirmados foi 2015, no qual 29.227 foram notificados como suspeitos da doença, entretanto 13.416 (45,9%) foram confirmados. Em 2013, 17.999 indivíduos foram considerados com suspeita de dengue, porém cerca de 8.640 (48%) foram classificados como confirmados. Seguido pelo ano de 2012, que apresentou 11.440 casos suspeitos de dengue e 6.869 (60%) foram os confirmados. Já o ano de 2014, apresentou apenas 7.262 registros de casos suspeitos, sendo 3.620 (49,8%) os confirmados com dengue.

A partir dos casos confirmados da doença, as taxas de incidência foram calculadas ano a ano. Dentre o período estudado, 2015 foi o ano que apresentou maior incidência com 337,74 casos para cada 100 mil habitantes, seguido pelo ano

de 2013, com incidência de 220,72. O ano de 2012, por sua vez, apresentou uma incidência de 180,04 casos a cada 100 mil habitantes. Sendo 2014 o ano que apresentou a menor taxa de incidência, com 91,79 casos para 100 mil habitantes (Figura 3).

Figura 3 - Número de casos confirmados e Incidência da dengue no estado da Paraíba, 2012-2015.



Fonte: Autor, 2016.

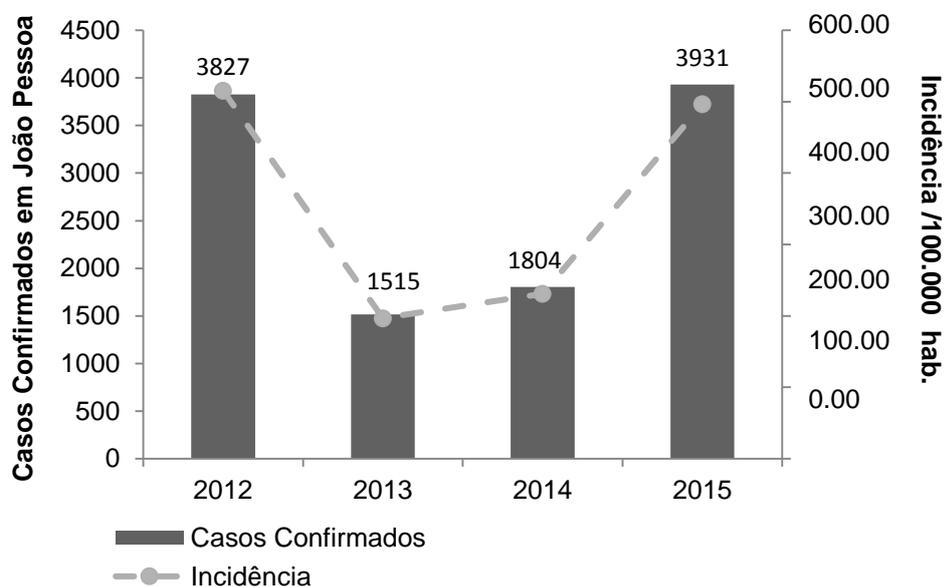
5.2 Casos de Dengue e Incidência em João Pessoa de 2012 a 2015

Dentre os casos suspeitos de dengue registrados entre 2012-2015, a maioria era proveniente da capital do estado, João Pessoa. Um total de 14.899 de casos suspeitos foi analisado, sendo 11,077 casos confirmados como dengue nesse período, o que equivale a 74,3%. O perfil anual dos casos confirmados se deu da seguinte maneira: Em 2012 foram registrados 4.612 casos suspeitos de dengue, desses 3.827 (83%) foram os confirmados. No ano de 2013, de 3.285 casos suspeitos apenas 1.515 (46,1%) confirmaram-se como dengue. Em 2014, 2.204 casos suspeitos foram notificados, dos quais 81% (1804) foram classificados como

confirmados. No último ano avaliado, 2015, 4.798 foram os casos suspeitos, dentre eles 3.931 (82%) foram confirmados.

Semelhante ao cálculo realizado para todo o estado da Paraíba, a incidência também foi calculada para a capital. O ano de 2012 apresentou a maior taxa de incidência da dengue, sendo essa de 515,44 casos de dengue para cada 100 mil habitantes, seguido pelo ano de 2015, o qual demonstrou uma incidência aproximada a do ano supracitado, 496,69 casos confirmados da doença a cada 100 mil habitantes. O ano de 2014 apresentou, dentre os anos estudados, uma incidência intermediária de 231,06/100.000 habitantes e o ano de menor incidência da doença em João Pessoa foi 2013, com incidência de 196,8/100.000 habitantes (Figura 4).

Figura 4 - Número de casos confirmados e Incidência da dengue em João Pessoa, 2012- 2015.



Fonte: Autor, 2016.

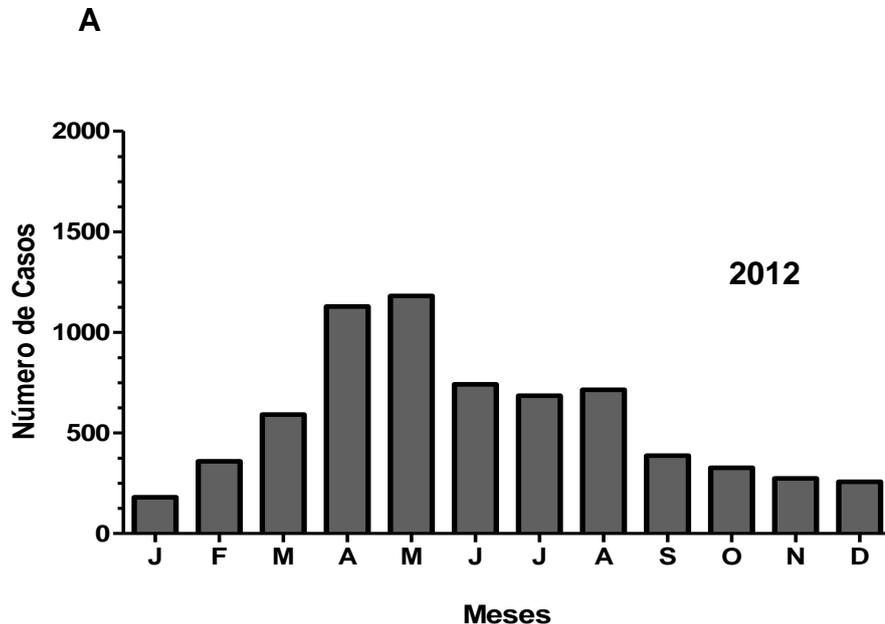
5.3 Distribuição Temporal dos Casos de Dengue na Paraíba de 2012 a 2015

O estudo da distribuição mensal dos casos de dengue demonstrou um padrão de elevação no número de notificações entre os meses de março e agosto,

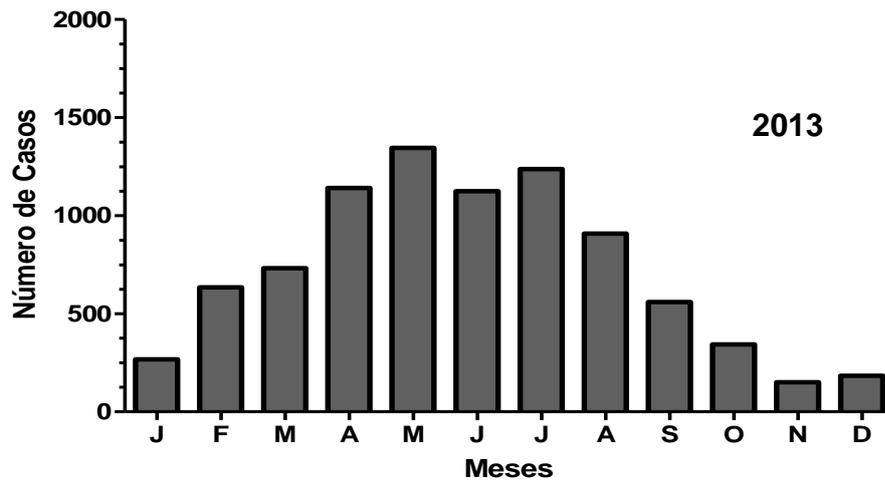
em todos os anos analisados (Figura 5). Somado o número de casos confirmados por meses de notificação em todos os anos avaliados, notou-se que os meses de abril e maio apresentaram o maior número de confirmados em todo o período avaliado, 5.126 e 6.196, respectivamente.

Esses valores se distribuem da seguinte forma: Em 2012, o mês de Abril apresentou 1129 casos e o mês de maio, 1181. Já em 2013, obtivemos os valores de 1141 e 1345 para os meses de Abril e Maio, respectivamente. O ano de 2014 corroborou com os anteriores, com um maior número de casos também no quarto e quinto mês do ano (430 e 705 registros, respectivamente). O ano de 2015 apresentou picos no mês de abril (2426) e maio (2965), entretanto notou-se um número exacerbado de casos também no mês de Dezembro com 2097 casos.

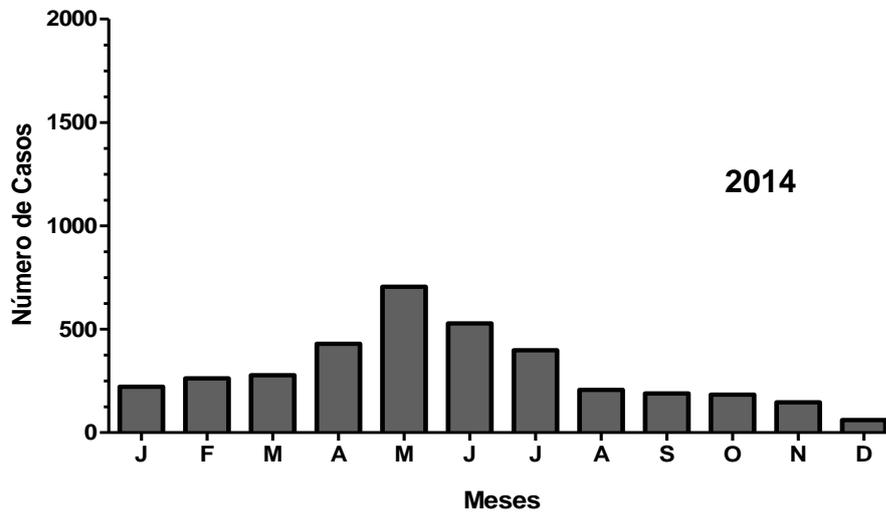
Figura 5 - Distribuição mensal dos casos confirmados na Paraíba nos anos de 2012 (A), 2013 (B), 2014 (C) e 2015 (D).



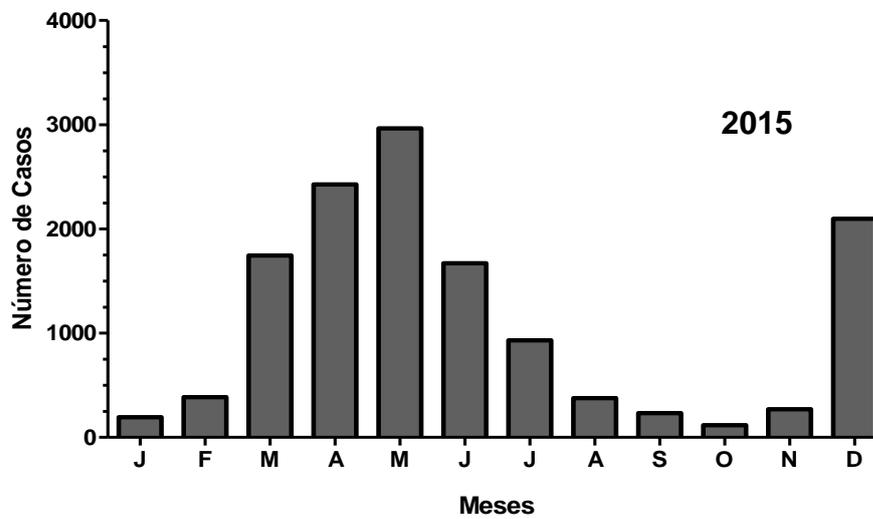
B



C



D



Fonte: Autor, 2016.

5.4 Características Clínicas e Demográficas dos Casos de Dengue na Paraíba de 2012 a 2015

Os indivíduos que apresentaram casos confirmados de dengue foram diagnosticados de acordo com a classificação clínica e epidemiológica. Dessa forma, do número total de 32.545 mil casos confirmados entre o período de 2012-2015, a distribuição dos casos foi 31.924 (98,2%) classificados como Febre da Dengue (FD) / Dengue sem sinais de alarme (DSSA), 499 (1,5%) como Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) / Dengue com Complicações (DCC) / Dengue com sinais de alerta (DSA) e 86 (0,2%) em Síndrome de Choque da Dengue (SCD) / Dengue grave (DG).

Outro parâmetro analisado foi o número de casos autóctones, ou seja, casos notificados no município de residência do indivíduo. Dentre os casos confirmados, aproximadamente 31.572 casos foram caracterizados como autóctones. Outra análise realizada foi a do número de gestantes com dengue no estado também foi realizada, evidenciando um total de 239 casos confirmados de dengue predominantemente no primeiro trimestre da gestação (Tabela 3).

Tabela 3 - Aspectos Clínicos e epidemiológicos avaliados nos casos de dengue na Paraíba, 2012-2015.

Parâmetros	2012	2013	2014	2015	Total	P valor
Gestação						0.001
Sim	59	81	16	83	239	
Não	5797	7268	3389	12449	28803	
Autóctones						0.0001
Sim	6684	8165	3314	13409	31572	
Não	185	475	299	7	966	
Classificação						0.0001
FD/DSSA	6714	8495	3398	13317	31924	
FHD/SCD/DG	36	24	12	14	85	

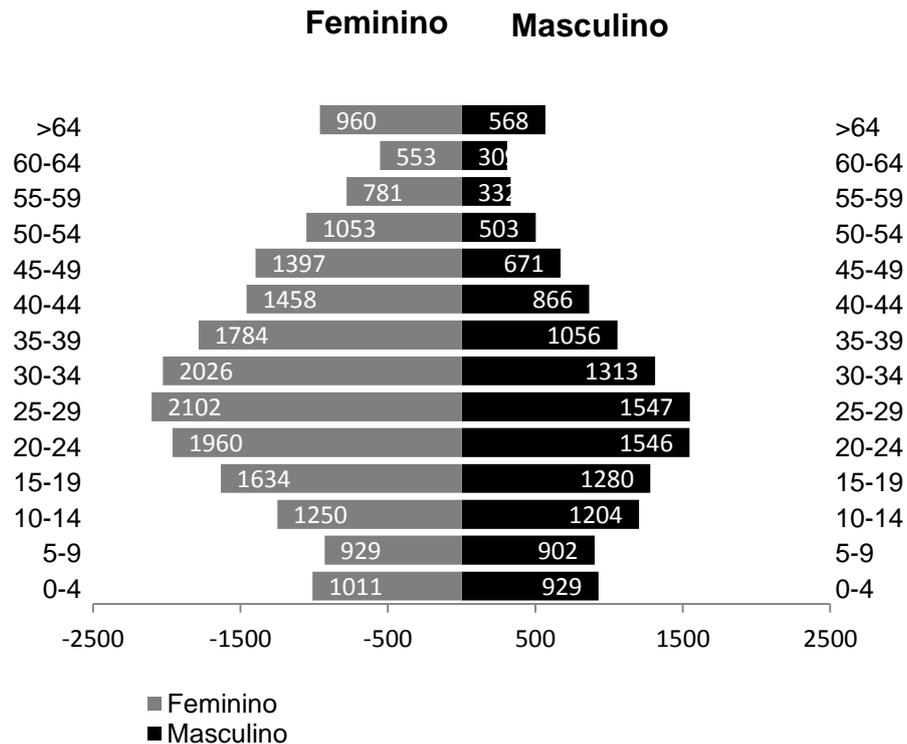
*P valor referente a cross-tabs entre duas variáveis (Gestação, autóctones, classificação por ano).

Fonte: Autor, 2016.

Ao analisar exclusivamente o gênero dos indivíduos com dengue, observou-se uma prevalência significativa do gênero feminino, abrangendo 57,33% da população total afetada (Figura 6). Entretanto, uma avaliação associando idade e gênero da população acometida de dengue foi realizada, na qual o gênero feminino

apresentou uma maior prevalência entre de 20-24 (n = 1960), 25-29 (n=2102), 30-34 (n = 2026) e 35-39 (n=1784) anos de idade. O gênero masculino, por sua vez, apresentou picos em 20-24 (n = 1546) e 25-29 (n = 1547) anos de idade.

Figura 6 - Distribuição por sexo e idade dos casos de Dengue na Paraíba, 2012-2015.



Fonte: Autor, 2016.

5.5 Ensaio realizados no diagnóstico dos casos de Dengue na Paraíba de 2012 a 2015

Um total de 8.341 exames laboratoriais foram realizados para diagnóstico de dengue, no período que compreendeu o presente estudo. O teste mais comumente utilizado foi o de sorologia (87,1%), seguido pelo teste de NS1 (4,37%), teste de torniquete ou prova do laço (1,95%), histopatologia (1,76%), isolamento viral (1,64%), teste de RT-PCR (1,54%) e imuno-histoquímica (1,53%), respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Diagnóstico de dengue realizado na Paraíba, 2012-2015.

Ano	Sorologia		Imunohistoquímica		Histopatologia		Isolamento Viral		PCR		NS1		Prova do Laço	
	(N)	(%) ²	(N)	(%) ²	(N)	(%) ²	(N)	(%) ²	(N)	(%) ²	(N)	(%) ²	(N)	(%) ²
2012	1592	84.64	24	1.28	24	1.28	32	1.70	24	1.28	91	4.84	94	5.00
2013	2441	84.90	47	1.63	60	2.09	78	2.71	69	2.40	115	4.00	65	2.26
2014	751	86.52	17	1.96	19	2.19	12	1.38	13	1.50	55	6.34	1	0.12
2015	2488	91.57	40	1.47	44	1.62	15	0,55	23	0,85	104	3.83	3	0.11
Total	7272	87.1 ³	128	1.53 ³	147	1.76 ³	137	1.64 ³	129	1,54 ³	365	4.37 ³	163	1.95 ³
P	0.0001		0.0001		0.0001		0.0001		0.0001		0.0001		0.0001	

Fonte: Autor, 2016.

² Os números relativos são baseados no total de exames diagnósticos realizados por ano.

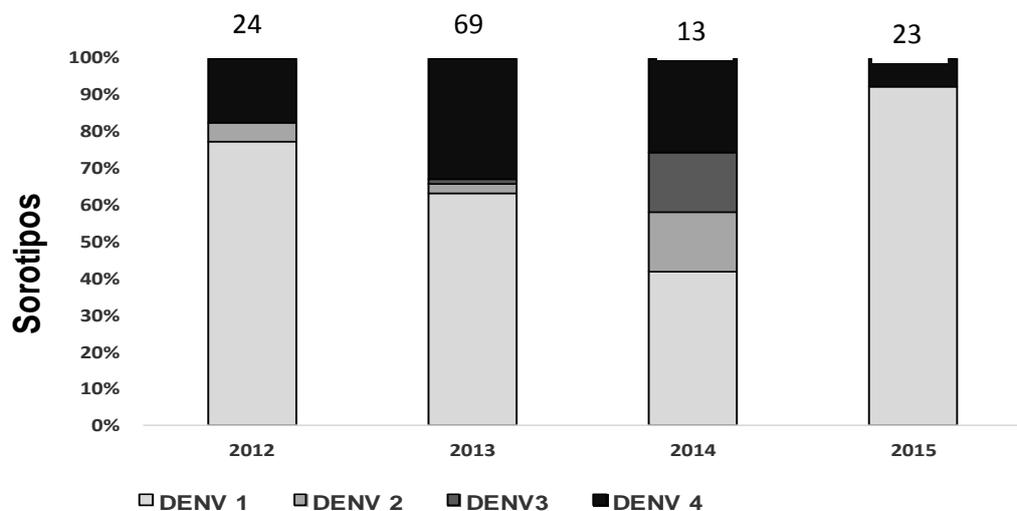
³ Os números relativos são baseados no total de exames diagnósticos realizados entre 2012 e 2015.

*P valor referente a cross-tabs entre duas variáveis (ano por exame realizado).

5.6 Sorotipos do vírus Dengue circulantes na Paraíba de 2012 a 2015

Para avaliar os sorotipos circulantes no estado ao longo dos anos estudados, o isolamento viral pela técnica de RT – PCR foi realizado em 166 amostras entre os anos de 2012-2015. Como demonstrado na figura 7, analisando ano a ano percebemos que em 2012 o sorotipo predominante foi o DENV-1 com 77,5% das amostras analisadas positivas. Em seguida está o DENV-4 com 17,5% amostras e o DENV-2 que foi detectado em apenas 5% das amostras. O DENV-3 não foi detectado em nenhum dos isolamentos, nesse ano. Em 2013, o sorotipo DENV-1 foi novamente predominante, com 80% das amostras isoladas sendo positivas, seguido de 32% das amostras para o DENV-4, 2,4% de confirmação para o DENV-2 e o DENV-3 com apenas 1,2%. No ano de 2014, a co-circulação dos quatro sorotipos foi observada, sendo o DENV-1 com 43% do número de casos avaliados ainda predominante junto ao DENV-4 (23%); já os sorotipos DENV-2 e DENV-3 foram menos detectados, com 17% das amostras positivas para cada um. E por fim, em 2015 foi observada a presença apenas dos sorotipos DENV-1, com 92,3% dos casos avaliados positivos e 7,69% confirmados para o DENV-4, nas amostras testadas.

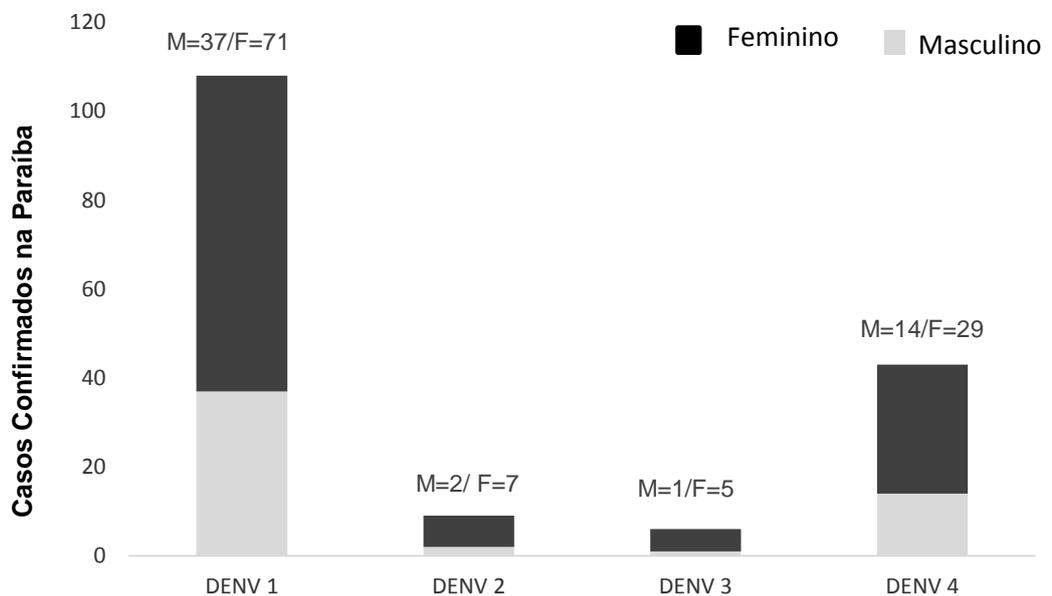
Figura 7 - Soroprevalência por ano nos casos confirmados de dengue na Paraíba, 2012 – 2015.



Fonte: Autor, 2016.

Ao relacionar sorotipos circulantes e gênero, observou-se que o sexo feminino foi mais prevalente, quando comparado ao masculino entre todos os sorotipos. Os sorotipos DENV-2 e DENV-3 foram os que apresentaram uma maior desproporcionalidade (1:3,5 e 1:5, respectivamente) entre os dois sexos (Figura 8).

Figura 8 - Soroprevalência por gênero nos casos confirmados de dengue na Paraíba, 2012 -2015.



Fonte: Autor, 2016.

Outra associação realizada foi a de idade, hospitalização, classificação, evolução do caso e o sorótipo de dengue (Tabela 5). Tornou-se notório que o maior número de internações (n=6) estava associado a classificação mais branda da doença, causada principalmente pelo DENV-1 (n=89) . Entretanto o número de internações ainda é muito inferior ao número de casos confirmados para cada sorotipo.

Tabela 5 - Associação entre padrões clínicos e sorotipo DENV de pacientes com dengue na Paraíba, 2012-2015.

Parâmetros/Sorotipos	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4	Total	P valor
Média de Idade	29.85	36	29.5	30.15	30.73	
Hospitalização						NS
Sim	6	0	0	1	7	
Não	33	4	1	13	51	
Classificação						p=0.0001
FD/DSSA	89	4	2	17	112	
FHD/DCC/ DCSA	1	0	0	2	3	
SCD/DG	0	0	0	0	0	
Evolução						p=0.0001
Cura	68	3	1	22	94	
Óbito por Dengue	0	0	0	1	1	
Óbito por Outras Causas	0	0	0	0	0	
Óbito em Investigação	0	0	0	0	0	

*P valor referente a cross-tabs entre duas variáveis (Classificação, evolução por sorotipo).

Fonte: Autor, 2016.

Discussão

6 Discussão

Neste estudo, diversos aspectos da dengue na Paraíba foram analisados permitindo a caracterização dos sorotipos circulantes e obtenção do perfil epidemiológico da doença, entre 2012 e 2015 no Estado da Paraíba. Inicialmente foram observados o elevado número de casos suspeitos e confirmados, demonstrando a forte presença da doença no Estado. Os picos de incidência correlacionam-se com os de casos confirmados, com números mais elevados no ano de 2015. Por outro lado, uma elevada quantidade de casos foram ignorados e/ou inconclusivos. Tal situação revela os impasses no preenchimento das fichas de notificação, que é justificado pela falta da realização de exames laboratoriais, falta de treinamento de pessoal para as notificações e aquisição de dados incorretos (FERREIRA et al, 2011). Assim, pode-se sugerir uma explicação para a redução dos casos de dengue confirmados e da incidência em 2014, na Paraíba. Em geral, tornou-se evidente a qualidade precária do sistema de informação e a necessidade de planejamento pelo departamento de saúde no âmbito de fiscalizar a forma que as notificações são realizadas.

A distribuição mensal dos casos confirmados de dengue associou-se às características do ciclo do *Aedes aegypti*, o vetor da doença (TAUIL, 2002). Vários estudos semelhantes ao presente estudo, demonstraram que a prevalência de casos confirmados coincidem com os meses que sucedem os meses com maior ocorrência de chuva (MONTEIRO et al, 2009). Consequentemente, com uma maior formação de criadouros para o vetor (HIL et al, 2009) devido a urbanização e densidade populacional fatores que favorecem o desenvolvimento do mosquito (VALADARES et al, 2013).

Com relação à classificação dos casos, um perfil semelhante ao de outros estados do Nordeste foi observado (MONTEIRO et al, 2009; OMS, 2012). Dentre os 32.545 casos confirmados, 98,2% foram classificados como Febre da Dengue (FD)/ Dengue sem sinais de alarme (31.924). Entretanto, casos de Dengue com complicações/ Dengue com sinais de alarme/ Febre Hemorrágica da Dengue também ocorreram, em menor proporção. Casos com classificações mais graves da doença podem ser justificados pela introdução de um novo sorotipo DENV no estado, assim como pela não realização de diagnóstico específico para tais formas

(HALSTEAD, 1970). Como o quadro clínico da maioria dos indivíduos com dengue evolui espontaneamente para a cura, muitos não procuram assistência médica, incidindo negativamente sobre as notificações que não representam o quantitativo real da população afetada pela infecção. Acentuando, assim, os diversos problemas supracitados com o sistema utilizado para notificação.

Em relação às notificações, pôde-se observar também um número elevado dessas nas principais cidades do estado, como João Pessoa. Além da capital do estado, relatada em nossos resultados, cidades como Campina Grande, Cajazeiras e Cabedelo também apresentaram números elevados de notificação. Tal quadro nos permite correlacionar à taxa de desenvolvimento da cidade, a presença de maior número de hospitais e profissionais devidamente qualificados com uma melhor execução das notificações. Sendo assim, podemos perceber que alguns casos podem ser negligenciados em cidades menores onde não seja possível acesso a hospitais e unidades de saúde, em geral.

Atualmente, com o advento da epidemiologia das novas arboviroses, principalmente zika e chikungunya, tornou-se perceptível uma maior atenção por parte das unidades de saúde para a notificação de dengue. Esse fato pode ser explicado, pela ausência de um sistema de notificação específico para as demais arboviroses, assim como ausência de diagnóstico diferencial, o que promove aumento no registro de casos suspeitos de dengue. Dessa forma, ficam evidentes alterações no quadro dos casos de dengue no âmbito de vigilância a saúde, decorrente da presença de novas doenças semelhantes, clinicamente e molecularmente, a dengue (GALINDO-FRAGA et al, 2015; PETERSEN; POWER, 2016), principalmente a partir de 2015, devido ao aumento do número de casos de zika vírus e sua correlação com a microcefalia (LIUZZI et al, 2016).

Indivíduos com idade entre 15-34 anos foram os mais acometidos pela dengue, segundo o presente estudo. De acordo com Araújo (2008), no Brasil o maior número de casos é observado na população economicamente ativa, predominantemente adultos (CAVALCANTI et al, 2011). Nas capitais da região nordeste, estudos demonstraram que a faixa etária mais afetada na década passada era entre 15-49 anos, um intervalo de 14 anos a mais do que o observado atualmente (MONTEIRO et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2001). Porém, também foram

observados adicionalmente, alguns picos de casos de dengue em crianças (10-14 anos) e idosos (> 64 anos).

O gênero de maior prevalência foi o feminino correspondendo a 57,3% dos casos. Resultados semelhantes foram obtidos em estudos desenvolvidos no Pará e no México (GÓMEZ-DANTÉS et al, 1995; NASCIMENTO et al, 2003). Travassos et al. (2002) explica que tal prevalência ocorre, na maioria das vezes, por uma maior permanência da mulher no ambiente intra e peridomiciliar, ficando por mais tempo exposta ao vetor. Assim como, por uma maior procura as unidades de saúde por parte das mulheres , elevando o número de notificações nesse sexo.

Como já citado, os casos notificados de dengue são categorizados com base em parâmetros laboratoriais e clínico-epidemiológicos. Um total de 8.341 testes foram realizados em pacientes com suspeita de dengue. Desse total, apenas 129 (1,54%) testes de RT-PCR foram realizados, sendo o teste sorológico o predominante representando cerca de 87,1% (7272) dos diagnósticos. Tal preferência pela sorologia, pode ser justificada pelos altos custos na aquisição de equipamentos e mão-de-obra qualificada para o RT-PCR. Apesar da detecção de RNA viral permitir um diagnóstico rápido e preciso, países em desenvolvimento tem dificuldades para arcar com tal custo (TEIXEIRA; SIQUEIRA, 2013). Entretanto, em muitos casos suspeitos o diagnóstico sorológico também não foi realizado, indicando uma possível subnotificação.

De acordo com Halstead (1970) formas mais graves da dengue acontecem após epidemias, somado a introdução de um novo sorotipo em dada região. Resultado semelhante ao descrito foi observado na análise dos nossos dados. Observou-se a co-circulação dos quatro sorotipos na Paraíba, nos anos de 2013 e 2014. Tal fato foi antecedido por um elevado número de casos, em 2012.

Na década passada, o Ministério da Saúde do Brasil realizou uma investigação da distribuição dos DENV no país. Observaram então que o DENV-1 apresentou a maior incidência, no ano de 2003 o DENV-3 tornou-se predominante e DENV-2 a partir de 2007. A distribuição descrita pelo Ministério da Saúde se assemelha ao perfil que ocorre no estado do Ceará (TEIXEIRA; SIQUEIRA, 2013). Já os nossos resultados não são semelhantes ao perfil descrito, embora ocorra a co-circulação: O DENV-1 manteve-se como o vírus da dengue predominante na Paraíba nos anos analisados. Contudo, devido à avaliação para o diagnóstico

molecular ainda ser de difícil execução devido os elevados custos, podemos sugerir que existe uma subestimação da real situação de co-circulação viral tanto no Estado da Paraíba, como em outros lugares do país.

O DENV-1, sorotipo do vírus dengue predominante no Estado geralmente associa-se as formas mais brandas da doença. Em contrapartida, nas nossas análises observamos uma relação significativa entre o sorotipo e casos graves da doença com hospitalização. Um estudo desenvolvido em Cingapura, confirma os nossos resultados também associando casos de elevada severidade e o DENV-1 (YUNG et al, 2015). Porém, na Paraíba notou-se uma predominância do DENV-1 em todos os anos, justificando também a correlação entre o sorotipo e alguns casos com maior virulência.

Sendo assim, as características da dengue no estado da Paraíba foram descritas, tornando evidente os problemas na notificação da doença. Notou-se então que deve ser desenvolvido um trabalho informativo junto aos profissionais de saúde envolvidos, com o objetivo de incentivar a criação políticas de saúde que visem o controle da doença, além de verificar a eficácia do sistema de saúde atual no âmbito de notificações e diagnóstico.

Conclusão

7 Conclusão

- Entre 2012 e 2015, 32.545 casos de dengue foram confirmados em todo o estado da Paraíba. O ano de 2015 foi o que apresentou maior número de casos (n=13.416) e maior taxa de incidência (337,75).
- Na capital do estado, João Pessoa, 11.077 casos de dengue foram confirmados no período de 2012 a 2015. O ano de 2015 apresentou o maior número de casos (n=9.931) e o ano de 2012, apresentou a maior taxa de incidência (515,44).
- Os meses de Abril e Maio em todos os anos analisados apresentaram o maior número de casos confirmados.
- Dentre os casos confirmados, 31.924 foram classificados como febre da dengue/ dengue sem sinais de alarme, dos quais 89% evoluíram para cura. Os indivíduos afetados apresentavam faixa etária entre 15-34 anos, sendo a maioria do sexo feminino. Cerca de 88,8% dos casos foram considerados autóctones.
- O teste sorológico é o de primeira escolha, dos profissionais da saúde, no diagnóstico da dengue.
- O DENV-1 foi o sorotipo predominante em todos os anos avaliados. A co-circulação dos quatros sorotipos DENV foi observada nos anos de 2013 e 2014.

Referências

8 Referências

BARRETO, Maurício Lima; TEIXEIRA, Maria Glória. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. 2008.

BRAGA, I.A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 2, p. 113-8, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília, 2009.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Balanço Dengue: Semana Epidemiológica 1 a 26 de 2011**. Brasília, 2012. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 25 jan. 2016.

CALVEZ, E. et al. Genetic Diversity and Phylogeny of *Aedes aegypti*, the Main Arbovirus Vector in the Pacific. **Plos neglected tropical diseases**, v. 10, n. 1, p. e0004374-e0004374, 2016.

CÂMARA, Fernando Portela et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 40, n. 2, p. 192-196, 2007.

CARRINGTON, Lauren B.; SIMMONS, Cameron P. Human to mosquito transmission of dengue viruses. **Protective Immune Response to Dengue Virus Infection and Vaccines: perspectives from the field to the bench**, p. 24, 2015.

CAVALCANTI, Luciano P. et al. Change in age pattern of persons with dengue, northeastern Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 132-135, 2011.

CHAKRAVARTI, Anita; KUMARIA, Rajni. Circulating levels of tumour necrosis factor-[alpha] & interferon-[gamma] in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, n. 1, p. 25, 2006.

CHAN, Candice YY; OOI, Eng Eong. Dengue: an update on treatment options. **Future microbiology**, v. 10, n. 12, p. 2017-2031, 2015.

CHANG, G. J. Molecular biology of Dengue virus. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. (Ed.). **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. New York: CAB International, 1997. p.175-197.

CHEN, R.; VASILAKIS, N. Dengue - Quo tu et quo vadis? **Viruses**, Basel, v.3, p. 15621608, 2011.

CLYDE, K.; KYLE, J; HARRIS, E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. **Journal of Virology**. v.80 n.23, p. 11418-11431, 2006.

COSTA, Diego Machado Pereira da. Co-circulação dos vírus dengue tipo 1, 2 e 4 nos Estados do Rio Grande do Norte e Paraíba, 2013. 2014.

DE LA GUARDIA, Carolina; LLEONART, Ricardo. Progress in the identification of dengue virus entry/fusion inhibitors. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

DELISLE, E. et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. **Euro Surveill**, v. 20, n. 17, p. 21108, 2015.

DELACOUR, Sarah et al. Detección temprana del mosquito tigre, *Aedes albopictus* (Skuse, 1894), en el País Vasco (España). In: **Anales de Biología**. 2015. p. 25-30.

DIAS, Larissa BA et al. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 43, n. 2, p. 143-152, 2010.

EHRANKRANZ, N. J.; VENTURA, A. K.; GUADRADO, R. R. Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States: past, present and potential problems. **New England Journal of Medicine**. v.285, p.1460–1469, 1971.

ENDY, Timothy P. Human immune responses to dengue virus infection: lessons learned from prospective cohort studies. **Protective Immune Response to Dengue**

Virus Infection and Vaccines: perspectives from the field to the bench, p. 32, 2015.

FERREIRA, J. S. A. Avaliação da qualidade da informação: linkage entre SIM e SINASC em Jaboatão dos Guararapes (PE). **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, p. 1241-1246, 2011.

FIGUEIREDO, Luiz Tadeu M. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 32, n. 1, p. 15-20, 1999.

GALINDO-FRAGA, Arturo et al. Zika virus: A new epidemic on our doorstep. **Rev. Invest. Clín.**, v. 67, p. 329-332, 2015.

GÓMEZ-DANTÉS, Héctor et al. El dengue en México: Situación epidemiológica reciente. **Gac. Med. Mex**, v. 131, n. 2, p. 237-40, 1995.

GRATZ, N.G. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. **Medicine and Veterinary Entomology**. v.18, p.215–227, 2004.

GUBLER, D. J. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. **Novartis Foundation Symposium**. v.277, p.3–16, 2006.

GUBLER, D. J. *Aedes aegypti* and *Aedes aegypti*-borne disease control in the 1990s: top down or bottom up. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 40, p.571–578, 1989.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**. v.11, p.480–496, 1998.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. **Emerging Infectious Diseases**. p.1-22, 1997.

GUHA-SAPIR, Debarati; SCHIMMER, Barbara. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. **Emerging themes in epidemiology**, v. 2, n. 1, p. 1, 2005.

GUZMAN, M.G.; HALSTEAD, S.B.; ARTSOB, H.; BUCHY, P.; FARRAR, F.; GUBLER, D.J.; KROEGER, A.; MARGOLIS, H.S.; MARTINEZ, E.; NATHAN, M.B.; PELEGRINO, J.L.; SIMMONS, C.; YOKSAN, S.; PEELING, R.W. Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**. v.8. S7–S16, 2010.

HALSTEAD, S. B. Observations related to pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. VI Hypotheses and discussion. **Journal of Biology and Medicine**, p. 42, 1970.

HALSTEAD, Scott B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v. 239, n. 4839, p. 476-481, 1988.

HALSTEAD, Scott B. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. **World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales**, v. 45, n. 2-3, p. 292-298, 1991.

HALSTEAD, S. B. Dengue viruses. **Infectious Diseases; Philadelphia: Saunders**, 1992.

HAMMON, W. M. C. D. et al. New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. Transactions of the Association of American Physicians, Philadelphia, v.73, p.140-155, 1960.

HARRIS, E.; KYLE, J.F.; Global Spread and Persistence of Dengue. **Annual Review of Microbiology**. v.62, p.71-92, 2008.

HEINZ, F.X. Epitope mapping of flavivirus glycoproteins. **Advances in Virus Research**. v.31, p.103-168, 1986.

HENCHAL, Erik A.; PUTNAK, J. Robert. The dengue viruses. **Clinical microbiology reviews**, v. 3, n. 4, p. 376-396, 1990.

HII, Yien Ling et al. Climate variability and increase in intensity and magnitude of dengue incidence in Singapore. **Global Health Action**, v. 2, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Brasília, DF: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; c1937. Acessado: 15 de Abril de 2016. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>> .

KIMURA, R.; HOTTA, S. Studies on dengue virus (VI). On the inoculation of dengue virus into mice. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, Tokyo, v.3379, p.629-633,1944.

KUNO, Goro et al. Phylogeny of the genus Flavivirus. **Journal of virology**, v. 72, n. 1, p. 73-83, 1998.

KURANE, I.; ENNIS, F. E. Immunity and immunopathology in dengue virus infections. In: **Seminars in immunology**. 1992. p. 121-127.

KYLE, J; HARRIS, E. Global spread and persistence of dengue. **Annu Rev Microbiol** [S.l.], v.62, p. 71-92, 2008.

LANCIOTTI, R.S.; CALISHER, C.H.; GUBLER, D.J.; CHANG, G.J.; VORNDAM, A.V. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **J. Clin. Microbiol**,v.30, n.3, p.545-551, 1992.

LINDENBACH, B.D.; THIEL, H.J.; RICE, C.M. Flaviviridae: The viruses and their replication. In Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds). **Fields Virology**. Philadelphia: 5.ed., vol 1, Lippincott Williams and Wilkins, p.1101-1152, 2007.

LIUZZI, Giuseppina et al. Zika virus and microcephaly: is the correlation, causal or coincidental. **The new microbiologica**, v. 39, n. 2, p. 83-85, 2016.

LUPI, O.; CARNEIRO, C. G.; COELHO, I. C. B. Manifestações mucocutâneas da dengue. **An Bras Dermatol.**, 82 (4): 291-305, 2007.

MARCONDES, Carlos Brisola et al. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia) mosquitoes*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. AHEAD, p. 0-0, 2015.

MARTINA, Byron EE. Dengue pathogenesis: a disease driven by the host response. **Science progress**, v. 97, n. 3, p. 197-214, 2014.

MEDIN, Carey L.; FITZGERALD, Katherine A.; ROTHMAN, Alan L. Dengue virus nonstructural protein NS5 induces interleukin-8 transcription and secretion. **Journal of virology**, v. 79, n. 17, p. 11053-11061, 2005.

MONTEIRO, E.S.C.; COELHO, M.E.; CUNHA, I.S.; CAVALCANTE, M.A.S.; CARVALHO, F.A.A. Aspectos epidemiológicos e vetoriais da dengue na cidade de Teresina, Piauí – Brasil, 2002 a 2006. **Epidemiology Service Saúde**, v.18, p.365-374, 2009.

MURRAY, Natasha Evelyn Anne; QUAM, Mikkel B.; WILDER-SMITH, Annelies. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. **Clinical epidemiology**, v. 5, p. 299, 2013.

NASCIMENTO, D. M. B.; COELHO, R. N.; RODRIGUES, S. G. Diagnóstico laboratorial da dengue no município de Belém-Pará: a atuação do Laboratório Central do Estado do Pará. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. Supl 1, p. 484-5, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Genebra, Suíça; 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. 2^a ed, Geneva, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Dengue and severe dengue**. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>> Acesso 15 de Abril de 2016. 2012.

PAES, Neir Antunes; SILVA, Lenine Angelo A. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil: uma década de transição. 1999

PETERSEN, L.R.; POWER, A.M. Chikungunya: epidemiology. F1000 Research, F1000 Faculty Rev-82, 2016.

PINHEIRO, Fransisco P. et al. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. **World health statistics quarterly**, v. 50, p. 161-169, 1997.

PROMMALIKIT, O.; THISYAKORN, U. DENGUE VIRUS VIRULENCE AND DISEASES SEVERITY. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, v. 46, p. 35-42, 2014.

RICO-HESSE, R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. **Virology** v.174, p.479–493, 1990.

RIGAU-PEREZ, Jose G. et al. Dengue surveillance—United States, 1986–1992. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 43, p. 7-19, 1994.

RODENHUIS-ZYBERT, I.A.; WILSCHUT, J.; SMIT, J.M. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. **Cellular and Molecular Life Science**, v.67, p.2773–2786, 2010.

RODHAIN, F.; ROSEN, L. Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. In: Gubler, D. J.; kuno, G. (Ed.) *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. New York: CAB International, p.45-60, 1997.

ROTHMAN, A.L.; ENNIS, F.A. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. **Virology**. v.257. p. 1-6, 1999.

SABIN, Albert B. et al. Research on dengue during World War II. **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 1, n. 1, p. 30-50, 1952.

SABIN, Albert B.; SCHLESINGER, R. Walter. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. **Science**, v. 101, n. 2634, p. 640-642, 1945.

SCREATON, Gavin et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 12, p. 745-759, 2015.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DA PARAÍBA. **Dengue, Chikungunya e Zika**. 5º Boletim Epidemiológico. Acessado: 1 de Maio de 2016. Disponível em:< http://static.paraiba.pb.gov.br/2015/09/be-semanal-Nº05-2016_28-de-abril.pdf>.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Epidemiological surveillance guide**. Brasília, 2013.

SILVA, Ana Maria da et al. **Caracterização Molecular dos vírus Dengue circulantes em Pernambuco: implicações epidemiológicas**. 2013. Tese de Doutorado. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

SILVA, Francinaldo S. A importância hematofágica e parasitológica da saliva dos insetos hematófagos. **Revista Trópica–Ciências Agrárias e Biológicas**, v. 3, n. 3, p. 4, 2009.

SIMMONS, Cameron P. et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. **Vaccine**, v. 33, n. 50, p. 7061-7068, 2015.

SMITH, CE GORDON et al. The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 59, n. 10, p. 243-51, 1956.

SNOW, Grace E. et al. Research on dengue during World War II revisited. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 91, n. 6, p. 1203-1217, 2014.

SOUZA, J. S. et al. Aspectos Clínicos, Manifestações Típicas e Atípicas e Dengue na Gravidez. **Souza LJ. Dengue–Diagnóstico, Tratamento e Prevenção**, p. 44-65, 2008.

SUDIRO, T. Mirawati et al. Rapid diagnosis of dengue viremia by reverse transcriptase-polymerase chain reaction using 3'-noncoding region universal primers. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 56, n. 4, p. 424-429, 1997.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v.18, p.867-871, 2002.

TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção da dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**. v. 8, n. 4, 1999.

TEIXEIRA MG, COSTA MCN, BARRETO ML, BARRETO FR. Epidemiologia do dengue em Salvador-Bahia, 1995-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, p. 269-274, 2001.

TEIXEIRA,, M.G.; SIQUEIRA, J.R.; FERREIRA, G.L.C.; BRICKS, L.; JOINT, G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brasil (2000-2010): A Systematic Literature Search and Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. European Editorial Office, v.7, 2013.

TELLE, O. et al. The Spread of Dengue in an Endemic Urban Milieu-The Case of Delhi, India. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146539, 2016.

TRAVASSOS, C.; VIACAVA, F.; PINHEIRO, R.; BRITO, A.S. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. **Pan American Journal of Public Health**, v. 11, p.365-373, 2002.

VALADARES, Adriane Feitosa et al. Impacto da dengue em duas principais cidades do Estado do Tocantins: infestação e fator ambiental (2000 a 2010). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 59-66, 2013.

VASILAKIS, N. The daemon in the forest-emergence of a new dengue serotype in South East Asia [Internet]. In: **3rd International Conference on Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever**. 2013. p. 21-23.

TEIXEIRA MG, COSTA MCN, BARRETO ML, BARRETO FR. Epidemiologia do dengue em Salvador-Bahia, 1995-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.34, p. 269-274, 2001.

WEAVER, Scott C.; REISEN, William K. Present and future arboviral threats. **Antiviral research**, v. 85, n. 2, p. 328-345, 2010.

WEAVER, Scott C.; VASILAKIS, Nikos. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 523-540, 2009.

WILDER-SMITH, Annelies; GUBLER, Duane J. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. **Medical Clinics of North America**, v. 92, n. 6, p. 1377-1390, 2008.

YANG, H. M. Epidemiologia da transmissão da dengue. **Trends in Applied and Computational Mathematics**, v. 4, n. 3, p. 387-396, 2003.

YUNG, Chee-Fu et al. Dengue Serotype-Specific Differences in Clinical Manifestation, Laboratory Parameters and Risk of Severe Disease in Adults, Singapore. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 92, n. 5, p. 999-1005, 2015.

ZEIDLER, Julianna Dias et al. Dengue virus in *Aedes aegypti* larvae and infestation dynamics in Roraima, Brazil. **Revista de saude publica**, v. 42, n. 6, p. 986-991, 2008.

Anexos

9 ANEXOS

ANEXO 1 – Ficha de notificação de Dengue (SINAN) utilizada até 2013.

 REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTADO DE SÃO PAULO SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE		 SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE		Nº
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas : cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual
	2	Agravado/ença		DENGUE
		Código (CID10)	3	
	4	UF	5	Município de Notificação
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9
	10	(ou) Idade	11	Sexo
	12	Gestante		13
	14	Escolaridade		15
	16	Número do Cartão SUS		17
	18	Nome da mãe		19
Dados de Residência	20	UF	21	Município de Residência
	22	Baixo		23
	24	Logradouro (rua, avenida,...)		25
	26	Número		27
	28	Complemento (apto., casa, ...)		29
	30	Geo campo 1		31
	32	Geo campo 2		33
	34	Ponto de Referência		35
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)				
Dados laboratoriais	36	Data da Investigação		37
	38	Ocupação		39
	40	Exame Sorológico (IgM)		41
	42	Resultado		43
	44	Exame NS1		45
	46	Resultado		47
	48	Data da Coleta		49
	50	Resultado		51
	52	Data da Coleta		53
	54	Resultado		55
Conclusão	56	Soro tipo		57
	58	Histopatologia		59
	60	Resultado		61
	62	Imunohistoquímica		63
	64	Resultado		65
	66	Critério de Confirmação/Descarte		67
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.				
68	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)			
69	O caso é autóctone do município de residência?		70	UF
71	Município		72	Distrito
73	Doença Relacionada ao Trabalho		74	Bairro
75	Evolução do Caso		76	
77	Data do Óbito		78	
79	Data do Encerramento		80	

ANEXO 2 – Ficha de notificação de Dengue (SINAN) utilizada a partir de 2014.

SINAN		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº						
República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		FICHA DE INVESTIGAÇÃO								
DENGUE		Código (CID10)								
CASO SUSPEITO: pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de <i>Ae. aegypti</i> que apresenta febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, artralgia, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.										
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual						
	2	Agravado/doença		DENGUE						
	3	Data da Notificação								
Dados Gerais	4	UF	5	Município de Notificação						
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código						
Notificação Individual	7	Data dos Primeiros Sintomas								
	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento					
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Constante				
Notificação Individual	13	Raça/Cor								
	14	Escolaridade								
	15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe					
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)					
	19	Distrito								
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	Código				
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)					
	24	Geo campo 1								
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência	27	CEP			
	28	(DDD) Telefone		29	Zona	30	Pais (se residente fora do Brasil)			
Dados laboratoriais e conclusão										
Inv.	31	Data da Investigação		32	Ocupação					
	Dados Laboratoriais	33		Data da Coleta	34	Resultado	35	Data da Coleta	36	Resultado
37		Data da coleta	38	Resultado	39		Data da Coleta	40	Resultado	
41		Sorotipo	42		Resultado	43		Resultado		
Conclusão	44		Classificação	45		Critério de Confirmação/Descarte				
	46		O caso é autóctone do município de residência?	47		UF	48	Pais		
	49		Município	50		Distrito	51		Bairro	
	52		Doença Relacionada ao Trabalho	53		Evolução do Caso				
	54		Data do Óbito	55		Data do Encerramento				

ANEXO 3 - Parecer de aprovação do presente projeto pelo comitê de ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
LAURO WANDERLEY/UFPB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resposta das células T reguladoras na dengue: Correlação entre diferentes sorotipos virais e prognóstico da doença em humanos

Pesquisador: Tatjana Keesen de Souza Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36522414.2.0000.5183

Instituição Proponente: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 862.521

Data da Relatoria: 24/11/2014