

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

Ivan José Maciel

ANÁLISE ESPACIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DO DENGUE NO  
MUNICÍPIO DE GOIÂNIA.

TESE DE DOUTORADO

Orientadora: Profa. Dra. Celina Maria Turchi Martelli

Goiânia

2008



**Termo de Ciência e de Autorização para  
Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas  
(TEDE) na Biblioteca Digital da UFG**



Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás–UFG a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFG, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**1. Identificação do material bibliográfico:**      ☐ Dissertação      ☒ Tese

**2. Identificação da Tese ou Dissertação**

Autor(a):	Ivan José Maciel				
CPF:		E-mail:	ijmaciel@cultura.com.br		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
Vínculo Empregatício do autor	Professor da Universidade Federal de Goiás				
Agência de fomento:				Sigla:	
País:		UF:		CNPJ:	
Título:	Análise Espacial da Infecção pelo vírus do dengue no Município de Goiânia				
Palavras-chave:	Dengue, Análise Espacial, Análise Multivariada				
Título em outra língua:	Spatial Analysis of infection by the virus of dengue in the city of Goiania				
Palavras-chave em outra língua:	Dengue, Spatial Analysis, Multivariate analysis				
Área de concentração:	Epidemiologia				
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	02/06/2008				
Programa de Pós-Graduação:	IPTSP				
Orientador(a):	Dra. Celina Maria Turchi Martelli				
CPF:		E-mail:			

**3. Informações de acesso ao documento:**

Liberação para disponibilização?<sup>1</sup>      ☐ total      ☒ parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

☒ Capítulos. Especifique: Artigo 1 (Epidemiologia e Desafios no Controle do Dengue);

Artigo 2 (Spatial Point Analysis Based on Dengue Survey at Household level in Central Brazil

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Data: 23\_ / 06\_ / 2008\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) autor(a)

<sup>1</sup> Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

Ivan José Maciel

ANÁLISE ESPACIAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DO DENGUE NO  
MUNICÍPIO DE GOIÂNIA.

Orientadora: Profa. Dra. Celina Maria Turchi Martelli

Tese submetida ao CPGMT/IPTSP/UFG  
como requisito parcial para obtenção do  
Grau de Doutor na área de concentração  
de Epidemiologia

Projeto parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento  
Científico e Tecnológico CNPq e Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia

Goiânia - Goiás

2008

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**(GPT/BC/UFG)**

Maciel, Ivan José.  
M152a Análise espacial da infecção pelo vírus do dengue no município de Goiânia [manuscrito] / Ivan José Maciel. – 2008.  
72 : il., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Celina Maria Turchi Martelli.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2008.

Bibliografia.

Inclui listas de abreviaturas e de figuras e tabelas.

Anexos.

1. Dengue – Análise espacial - Goiânia (GO) 2. Doenças transmissíveis 3. Epidemiologia I. Martelli, Celina Maria Turchi. II. Universidade Federal de Goiás, **Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública** III. Título.

**CDU:** 616.98:578.42(817.3)

À memória de meu pai Ivo Maciel e da minha sogra Atanizia Reis com quem aprendi importantes valores e princípios que norteiam a minha vida.  
A minha mãe Cléa com carinho.  
A minha esposa e companheira Norma com amor.  
Aos meus filhos Victor e Mariana e a minha neta Maria Carolina com ternura.

## **Agradecimentos**

O término de uma tese é uma sensação de tarefa realizada e um momento de intensa felicidade. Gostaria de agradecer a todos que de forma direta contribuíram para este objetivo, fruto de um trabalho em equipe e de solidariedade entre instituições, profissionais e pessoas.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Celina Maria Turchi Martelli, agradeço a sua competente orientação, na sua forma exigente, crítica e criativa de organizar as idéias. Pela sua incansável dedicação na busca de soluções dos problemas metodológicos e ao seu apoio em todas as etapas deste trabalho. Pela sua amizade e pelos momentos de análise dos sofrimentos e dos comportamentos das pessoas frente aos pequenos e grandes problemas.

Ao Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior pela sua participação em todas as etapas deste trabalho e suas contribuições na banca de qualificação.

Ao Prof. Renato Maurício de Oliveira pela participação na coordenação do trabalho de campo dos inquéritos domiciliares e como chefe do Departamento de Saúde Coletiva.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade pelas importantes colocações e sugestões como participante na banca de qualificação.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Selma Simões de Castro pelas suas sugestões e contribuições na banca de qualificação.

Aos pesquisadores da Fiocruz do Rio de Janeiro Dr. Christovam Barcellos, Dr<sup>a</sup>. Marília S. Carvalho e ao Dr. Wayner Souza da Fiocruz de Recife pelas valiosas participações nas análises estatísticas e espaciais.

Ao Prof. Dr. Otaliba Libânio Moraes Neto pelo permanente apoio na realização dos dois inquéritos populacionais.

Ao João Borges Peres Júnior no apoio a formatação do trabalho, das figuras e na organização das referências bibliográficas.

Ao Dr. Carlos Alberto Lisboa Vieira Superintendente da Escola Estadual de Saúde Pública da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás pelo seu companheirismo no decorrer deste doutorado.

Aos colegas do Departamento de Saúde Coletiva Dra. Marília Dalva Turchi, Prof. Mauro Elias Mendonça, Dr. Célio Cezar de Moura Gomes e a secretária Marina Honorato Costa.

Aos integrantes das equipes de pesquisa de campo que de maneira dedicada visitaram mais de 4600 domicílios na capital. A população selecionada nas amostra que de forma esclarecida e consciente participaram dos dois inquéritos oportunizando desenvolvimento de conhecimentos, tecnologias e melhor compressão da distribuição da infecção do dengue em Goiânia.

## Lista de abreviaturas

<i>A. aegypti</i>	<i>Aedes aegypti</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ArcView GIS	Software de GIS
CAPES	Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
SECTEC	Secretaria de Estado de Ciência e Tecnologia - Goiás
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DENV-	Vírus do Dengue Tipo - (1, 2, 3 e 4)
DF	Distrito Federal
EIA	Enzyme immunoassay
EUA	Estados Unidos da América
FD	Febre do Dengue
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GAM	Generalized Additive Model
GIS	Geographic Information System
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de 95 % de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LACEN	Laboratórios Centrais
LACEN-Go	Laboratório Central de Goiás
MUBDG	Mapa Urbano Básico Digital de Saúde
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Organização Panamericana de Saúde
OR	Odds Ratio
p	valor de p
PAHO	Pan American Health Organization
PDVI	Pediatric Dengue Vaccine Initiative
PRONEX	Programa de Apoio a Núcleos de Excelência
R-Project	R-Projeto de desenvolvimento de software livre para estatística
SES-Go	Secretaria Estadual de Saúde - Goiás
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SIGGO	Sistema de Mapas Digitais de Goiânia
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SCD	Síndrome do Choque do Dengue
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDR	The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases
UFG	Universidade Federal de Goiás
WHO	World Health Organization
DCC	Dengue com complicação



# Sumário

Agradecimentos .....	iv
Lista de abreviaturas .....	vi
Lista de figuras e tabelas .....	ix
Apresentação .....	1
Artigo 1 - Epidemiologia e desafios no controle do dengue .....	4
Resumo .....	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Epidemiologia do dengue no mundo .....	9
Epidemiologia do dengue nas Américas .....	13
Epidemiologia do dengue no Brasil.....	15
Epidemiologia do dengue na região Centro Oeste .....	18
Dinâmica e distribuição do dengue em Goiás .....	20
Questões sobre o controle do dengue e desafios regionais.....	22
Referências .....	28
Artigo 2 - Spatial point analysis based on dengue surveys at household level in central Brazil .....	41
Abstract.....	43
Resumo .....	45
Background.....	47
Methods .....	48
Study area and population .....	48
Survey 2002.....	49
Variables.....	50
Data analysis.....	51
Spatial Point Analysis.....	51
Results .....	52
Discussion.....	53
Acknowledgements .....	57

References .....	59
Anexos .....	68

# Lista de figuras e tabelas

## Artigo 1

### Introdução

Figura 1.	Países/áreas de risco para transmissão do dengue, 2007 .....	37
Figura 2	Casos de dengue notificados anualmente e países notificadores no período de 1955 a 2005 .....	38
Figura 3	Porta de Entrada e interiorização dos sorotipos do dengue no Brasil .....	39

### Dinâmica e distribuição do dengue em Goiás

Quadro 1.	Principais eventos relacionados ao dengue em Goiás, Brasil.....	36
Figura 4.	Distribuição por faixa etária da proporção, dos casos de dengue e incidência por 100 000 habitantes, Brasil .....	40
Figura 4.	Distribuição por faixa etária da proporção, dos casos de dengue e incidência por 100 000 habitantes, Goiás .....	40

## Artigo 2

### Results

Table 1.	Characteristics of the participants of two population-based dengue serosurveys, Central Brazil, 2001-2002.....	64
Table 2.	Generalized Additive Model (GAM) results for serological evidence of past dengue infection in the city of Goiânia, Central Brazil.....	65
Figure 1.	Crude odds ratio using the GAM model. (A) 2001 serosurvey; (B) 2002 serosurvey. Both surveys were conducted in the city of Goiania, Central Brazil .....	66
Figure 2.	Adjusted odds ratio for covariates: age group, sex and education using the GAM model. (A) 2001 serosurvey; (B) 2002 serosurvey. Both surveys were conducted in the city of Goiania, Central Brazil .....	67

## **Apresentação**

A tese tem por objetivo estudar a distribuição espacial do dengue em área urbana, utilizando ferramentas de análise espacial, que estão em crescente aplicação na epidemiologia e em estudos de doenças transmissíveis, contribuindo para o conhecimento da dinâmica de transmissão da infecção.

A escolha desta ferramenta de análise foi para desenvolver e aplicar metodologias de dados georreferenciados, dando continuidade a estudos realizados pelo Departamento de Saúde Coletiva/IPTSP desde 1988, com a parceria da Fiocruz, Aggeu Magalhães-Recife e Fundação Oswaldo Cruz, Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia e apoio Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Como resultado destas colaborações foram produzidas teses de doutorado e dissertações de mestrado do curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública / Universidade Federal de Goiás na área de concentração de epidemiologia (Maciel 1999, Siqueira Júnior 2001, Nascimento 2004, Siqueira Júnior 2004). Projetos de pesquisa entre eles a “Identificação de Áreas Intra-urbanas e Risco de Dengue Hemorrágico: Uso Integrado de Inquérito Sorológico e Técnicas Espaciais” receberam apoio do CNPq e Pronex/Sectec.

A presente tese foi estruturada em dois artigos científicos.

### Artigo 1 - Epidemiologia e desafios no controle do dengue.

O primeiro artigo tem por objetivo fazer uma revisão sobre os principais aspectos epidemiológicos do dengue com ênfase nas peculiaridades do Brasil, da região centro-oeste e de Goiás, bem como os desafios para o controle e as oportunidades de pesquisa. Este artigo será submetido para a Revista de Patologia Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública do IPTSP.

### Artigo 2 - Spatial point analysis based on dengue surveys at household level in central Brazil.

O manuscrito “Spatial point analysis based on dengue surveys at household level in central Brazil” utiliza técnicas de análise espacial de pontos para identificação de padrões de ocorrência de infecção de dengue na população do município de Goiânia-Goiás. A base de dados foi constituída por dois inquéritos sorológicos de base populacional (N=4,481), na cidade de Goiânia, nos anos de 2001 e 2002. A análise espacial foi feita utilizando o método Generalized Additive Models (GAM). Esse artigo foi submetido ao periódico BMC Public Health em outubro de 2007 encontra-se em processo de revisão.

## Referências

Maciel I. J. 1999. *Avaliação epidemiológica do dengue no município de Goiânia no período de 1994 a 1997*. Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. UFG: Goiânia. 111 pp.

Nascimento N. E. S. 2004. *Conhecimentos e práticas sobre prevenção do dengue no município de Goiânia*. . Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. UFG: Goiânia. 71 pp.

Siqueira Júnior J. B. 2001. *Vigilância do dengue: Aplicação de diagramas de Controle e Análise espacial no município de Goiânia-Goiás*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia, Goiás, Brasil.

Siqueira Júnior J. B. 2004. *Vigilância de Dengue em área urbana: Transmissão e Análise Espacial de Dados*. Doutorado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. UFG: Goiânia. 106 pp.

## **Artigo 1**

Epidemiologia e desafios no controle do dengue

## Epidemiologia e desafios no controle do dengue

Autores:

Ivan José Maciel <sup>1</sup>

João Bosco Siqueira Júnior <sup>1</sup>

Celina Maria Turchi Martelli <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituição: Departamento de Saúde Coletiva / Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública / UFG

A ser submetido à Revista de Patologia Tropical

Autor para correspondência: Ivan José Maciel – [ijmaciel@cultura.com.br](mailto:ijmaciel@cultura.com.br)

Fone: 3251 3503



## Epidemiologia e desafios no controle do dengue

### Resumo

O dengue é considerado hoje um problema crescente de saúde pública mundial. Vários surtos de dengue ocorreram no Brasil nas últimas duas décadas, o país que passou a ser considerado área endêmica coexistindo áreas de risco para a febre amarela silvestre. O presente artigo revisa as principais características epidemiológicas do dengue mundial com foco nas peculiaridades da infecção / progressão da doença no Brasil e na região centro-oeste. Foram discutidas também questões relacionadas com o desafio do controle na região centro-oeste e as oportunidades para a investigação. A re-introdução do vetor (*Aedes aegypti*) ocorreu no Brasil entre o período de 1976-77. A cidade do Rio de Janeiro (região sudeste), foi considerada o ponto de partida da dispersão viral para interior e litoral, desde a primeira epidemia (DENV-1) em 1986. O Brasil notifica ~70% dos casos da dengue nas Américas com a co-circulação de 3 sorotipos do dengue (DENV-1; DENV-2 e DENV-3). A doença vem afetando principalmente a população adulta e o sistema de vigilância mostra tendência crescente à hospitalização, aumento da gravidade da doença e da incidência em crianças e adolescentes. Em 2007, no Brasil foram registrados aproximadamente 500 mil casos de dengue e 158 mortes, em comparação com ano anterior ~ 300 mil e 77 mortes. Em Goiás (Goiânia) a primeira epidemia registrada foi em 1994. Atualmente os três sorotipos co-circulam na região centro-oeste, em Campo Grande/Mato Grosso do Sul houve registro de surto com altas taxas de incidência (45 843 casos notificados). O recente aumento do número de casos da febre amarela silvestre, principalmente no Estado Goiás, representa um alerta à saúde pública em relação à vigilância e ao controle vetorial.

## Abstract

Dengue is nowadays considered a growing public health problem worldwide. Several outbreaks of dengue have occurred in Brazil in the last two decades, and the country is now considered an endemic area where risk areas for sylvatic yellow fever also coexist. The current manuscript reviews the main epidemiological features of dengue in the world focusing in the peculiarities of the infection/disease progression in Brazil and in central-west region. Some issues related to challenge of control in the central-west region and the opportunities for research were also discussed. In Brazil the re-introduction of the vector (*Aedes aegypti*) dates 1976-77. The city of Rio de Janeiro (Southeast region) was considered the starting point of viral dispersion to coastal areas and inland, since the first epidemic (DENV-1) in 1986. Brazil reports ~70% of the dengue cases in the Americas with the co-circulation of 3 dengue subtypes (DENV-1; DENV-2 and DENV-3). The disease affects mainly the adult population and the surveillance system has detected an increasing trend to hospitalization, disease severity and incidence in children and adolescents. Approximately 500 thousands of dengue cases and 158 deaths were reported in 2007 compared to ~300 thousands and 77 death in the previous year in Brazil. The first epidemic in Goiás/Central Brazil was reported in 1994. Nowadays the three serotypes co-circulate with high incidence rates and a large outbreak was reported in the city Campo Grande/ Mato Grosso do Sul State (45 843 registered cases). The recent increase in cases related to sylvatic yellow fever mainly in Goiás State represents a public health warning related to vector surveillance and control.

DESCRITORES: Dengue, epidemiologia, Brasil.

## **Introdução**

O dengue é considerado a doença de transmissão vetorial com o maior crescimento no mundo, estima-se de 50 a 100 milhões de infecções anuais e 500 000 casos de febre hemorrágica do dengue (FHD) e 22 000 mortes principalmente em crianças (Gubler 2002, World Health Organization 2006). É uma doença aguda sistêmica de etiologia viral com quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), do gênero *Flavivirus* (Monath 1996, Figueiredo 2000). O vírus é transmitido pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes Stegomya*, que se encontra distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas (Tauil 2001, McCall & Kittayapong 2006, Medronho 2006). Esse vetor infesta mais de 100 países entre diferentes regiões do mundo: Sudeste Asiático, Américas (Sul, Central e Norte), África, Pacífico e Mediterrâneo (World Health Organization 2000, Malavice et al. 2004, World Health Organization 2007). Atualmente, como não existe vacina disponível, as medidas de prevenção da doença tem como eixo o controle vetorial (Gubler 2002, Tauil 2002, Stephenson 2005). Com a ocorrência de epidemias explosivas de dengue em grandes centros urbanos, rápida propagação viral, e potencial gravidade dos casos de FHD vêm se constituindo em doença re-emergente de alto impacto econômico e de importância em saúde pública internacional (Suaya et al 2007).

A infecção pelo vírus do dengue resulta em um amplo espectro clínico-patológico, variando de um quadro assintomático até quadros sintomatológicos de febre do dengue (FD) e quadros graves de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e Síndrome do Choque de Dengue (SCD), que podem evoluir para óbito (World Health Organization 1997). Indivíduos infectados com um sorotipo viral adquirem imunidade duradoura específica

para o tipo viral infectante, mas não para os outros três tipos. Pessoas que moram em áreas endêmica do dengue podem apresentar várias infecções por sorotipos diferentes no decorrer da vida. Observações epidemiológicas sugerem que infecções sucessivas por diferentes sorotipos aumentam o risco de desenvolver FHD (Halstead 1970, Halstead 1980). No entanto, existem outras hipóteses de gravidade de quadro clínico como o subtipo viral infectante e efeito protetor da raça negra (Clyde et al. 2006, Halstead 2006, Sierra et al. 2007, Guilarde et al. 2008).

Na segunda metade da década de 70, DENV-1 foi re-introduzido nas Américas, ocorrendo surto na América do Sul, América do Norte e Caribe. Nas últimas três décadas, a incidência do dengue apresenta tendência de ascensão em todas as sub regiões, em especial no Brasil, país que congregou aproximadamente 70% dos casos notificados em anos recentes (OPS 1997, Siqueira Júnior et al. 2005). O presente artigo de revisão tem por objetivo descrever os principais aspectos epidemiológicos do dengue com ênfase nas peculiaridades do Brasil e da região centro-oeste, bem como os desafios para o controle e as oportunidades de pesquisa.

## **Epidemiologia do dengue no mundo**

As primeiras notificações de epidemias de dengue ocorreram em 1779 e 1780 na Ásia, África e América do Norte. As ocorrências simultâneas e próximas entre os surtos nos três continentes indicam que o vírus e o mosquito vetor está distribuído nos trópicos por mais de 200 anos (Mahmood 2006, CDC 2007). As epidemias de dengue iniciaram no sudeste Asiático durante e após a segunda guerra mundial, décadas de 40 e 50 e se expandiram para o resto do mundo nas décadas posteriores (Pinheiro & Nelson 1997). Os primeiros

casos de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) apareceram na década de 50 durante as epidemias na Filipinas e Tailândia. A partir da década de 70, o dengue tornou-se uma das principais causas de internação e morte em criança em alguns países da região. Atualmente, o dengue ainda afeta a maioria dos países da Ásia e representa uma das principais causas de hospitalização e morte em crianças (Halstead, 2006).

A Figura 1 mostra o mapa mundial da distribuição das áreas de risco do *A. aegypti* no mundo, com os países das Américas Central e do Sul, África e Ásia incluídos entre as regiões tropical e sub-tropical sob risco de ocorrência de transmissão da infecção pelo dengue. Em 2007, estimativas de 975 milhões a 2,5 bilhões de pessoas residiam em regiões consideradas endêmicas de dengue, principalmente em áreas urbanas, correspondendo a quase a metade da população global (Farrar et al 2007, Nathan & Dayal-Drager 2007). Nas últimas décadas o número de casos de dengue e dengue hemorrágica anual acumulado notificado a Organização Mundial da Saúde (OMS) continua crescendo exponencialmente. No ano de 2000 até 2005, o número de casos anual acumulado foi de 925 896, quase o dobro do registrado na década 1990-1999 (479 848 casos) (Nathan & Dayal-Drager 2007).

A Figura 2 apresenta a série histórica dos casos notificados anualmente durante 50 anos (1955-2005) e o número de países notificantes neste período de acordo com a OMS. Os casos representados por um traçado com uma variação cíclica (entre 3 a 6 anos) representam os anos de baixa e alta incidência da doença e outro traçado com o número de países notificantes (Suaya et al 2007). A linha vertical vermelha no ano 1976 divide o gráfico em dois períodos, o primeiro (1955-1976) quando o número de casos era abaixo de 40 000 e menos de 15 países notificavam a OMS. No segundo período (1977-2005) houve

um aumento abrupto da incidência de casos de dengue e também do número de países notificantes, incluindo os países das Américas. Nesse período mais recente, o ano de 1979 apresentou o menor número de notificação de dengue, cerca de 110 000 casos em contraste com o ano de 2002 com aproximadamente 1 300 000 casos (Suaya et al 2007). O auge das notificações de dengue para a OMS foi em 2001, sendo que 69 nações do Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e das Américas informaram casos de dengue. Entre o ano de 2001 e 2004, foram registradas atividades reemergentes do dengue com expansão geográfica para o Butão, Hawai (EUA), Ilhas Galápagos (Equador), Ilha de Páscoa (Chile), Hong Kong e Macao (China) (Nathan & Dayal-Drager 2007). Embora a tendência seja de aumento dos casos de dengue e FHD, houve redução da taxa de letalidade a partir do ano de 2000 até 2006 em comparação com as décadas anteriores (Nathan & Dayal-Drager 2007).

Em relação ao sudeste Asiático, a Organização Mundial da Saúde estratifica os países de acordo com a gravidade clínica e o perfil epidemiológico em quatro categorias diferentes (A, B, C e D). Na categoria A estão os países onde o dengue se constitui um grande problema de saúde pública com a presença de casos de hospitalização e morte entre crianças, endêmica em centros urbanos, apresentando circulação de múltiplos vírus e com expansão para área rural (Indonésia, Tailândia, Sri Lanka e Timor Leste). Na categoria B estão países em que os ciclos epidêmicos são freqüentes, circulam múltiplos vírus e há expansão geográfica para interior do país (Índia, Bangladesh, Maldivas). Na categoria C são classificados países que apresentam uma endemicidade incerta (Butão primeira epidemia em 2004, Nepal notificou casos de dengue em 2006). Na categoria D situam-se os países onde não há evidencia de endemicidade, como é o caso da Coreia (World Health Organization 2007). Esta análise regional do dengue no sudeste Asiático, onde os quatro tipos de vírus do dengue circulam há muitos anos refletem o processo transitório e de transformação em que se encontra o dengue como doença de massa.

Em comparação com o sudeste Asiático, nas Américas a re-emergência do dengue foi na década de 60 e 70, e os primeiros casos de FDH na década de 80 (World Health Organization 2001, Wilson et al. 2002, Guzman et al. 2003). Enquanto nos países do sudeste asiático registraram-se ~1,16 milhões de casos de febre hemorrágica do dengue (FHD) principalmente em crianças, nas Américas foram notificados 2,8 milhões de casos de febre do dengue (FD) em adultos e aproximadamente 65 000 casos de FHD no mesmo período de 5 anos (Halstead, 2006). Na África e nos países do Mediterrâneo estima-se que os casos de dengue registrados pelo sistema de vigilância epidemiológica sejam subnotificados, não representando a situação epidemiológica (World Health Organization 2006). Em vários países destas regiões foram registrados recentes surtos de dengue entre 2005-2006: Madagascar, Paquistão, Arábia Saudita, Sudão e Yemen (Nathan & Dayal-Drager 2007). A Europa é o único continente onde o dengue não é endêmico (World Health Organization 2006).

A expansão geográfica do dengue e o aumento da incidência dos casos de dengue têm sido freqüentemente relacionados a fatores climáticos como aquecimento global, os fenômenos “el niño” e “la niña” que influenciam na intensidade das chuvas e alterações da biodiversidade nos países em desenvolvimento das regiões tropicais e subtropicais facilitando a permanência do seu principal transmissor o *Aedes aegypti* (World Health Organization 2004). Entretanto, a combinação de vários fatores estruturais e conjunturais favorece a expansão e manutenção da circulação do vírus e seus vetores. A inadequada infra-estrutura básica urbana (habitação deficiente, reservatórios de águas inadequados, limpeza de lixo insuficiente, etc.) ocasionada principalmente pela migração rural-urbana nas últimas décadas e de ausência de políticas públicas municipais dificulta o controle

vetorial. Outros fatores de interesse mercadológico, que produzem grande quantidade de objetos e vasilhames descartáveis, contribuem de maneira significativa para a dispersão do vetor. A rápida mobilidade de grupos populacionais tem sido também apontada como um fator disseminador viral (Donalísio & Glasse 2002, Tauil 2002, Farrar et al 2007).

## **Epidemiologia do dengue nas Américas**

Por mais de três décadas, em vários países das Américas a re-introdução do dengue sofreu uma grande influência do programa de erradicação do *A. aegypti* pelo programa de erradicação da Febre Amarela urbana no continente. Apesar do compromisso da Organização Panamericana de Saúde (OPS) e de muitos países americanos na erradicação do *A. aegypti*, apenas 21 países tiveram êxito, eliminando o vetor de seu território no período entre 1848 e 1972 (Pinheiro & Corber 1997, Gubler 2005). O não cumprimento da erradicação do *A.aegypti* por outros países como ilhas do Caribe, Guiana Francesa, Suriname, Venezuela e Estados Unidos, permitiu a reinfestação do *A.aegypti* em países que já tinha erradicado e a re-introdução do dengue no continente. A re-introdução do dengue nas Américas começa na década de 60 com epidemias na Venezuela e várias ilhas do Caribe. A descontinuidade do programa no início da década de 70 em países que já tinha erradicado levou a reinfestação de forma gradual e em 1987 quase todos os países já estavam com *A.aegypti* em seu território facilitando a re-introdução do dengue (Vasconcelos et al 1999).

O DENV-1 foi re-introduzido nas Américas na década de 70, mas foi a partir dos últimos 22 anos que a incidência do dengue vem apresentando uma tendência de ascensão em todas



as sub regiões com picos epidêmicos em intervalos de 3 a 5 anos (OPS 1997). Na década de 80, ocorreu em Cuba (1981) a primeira epidemia de FDH nas Américas. Foram notificados ~ 344 000 casos de dengue/FHD com 116 143 internações, 10 312 casos graves (níveis II à IV pelo critério da OMS) com 158 óbitos. Uma segunda epidemia ocorreu na Venezuela entre 1989-1990 com 3 108 casos de FDH e 73 mortes. Nas Américas foram notificados, entre os anos de 1981 à 1996, aproximadamente 42 mil casos de FHD e 581 óbitos (OPS 1997). Com a re-introdução do DENV-3 em 1994 e sua expansão para os demais países da América Central, México e Brasil surge uma nova onda de epidemias nas Américas (Guzman et al. 1984, Nogueira et al 2002).

Em fevereiro de 2007 OPS/OMS divulga um alerta para epidemias de dengue, caracterizando o período como um “ano complexo”. Em 2007, até a semana epidemiológica 39 foram notificados 630 356 casos de dengue, 12 147 casos de dengue hemorrágico e 183 mortes, com uma taxa de letalidade de 1,5%. Neste mesmo período do ano anterior, 560 354 casos de dengue foram notificados, correspondendo a aumento de 11%. No ano de 2007 ocorreram epidemias no Paraguai, Honduras, Guiana, Costa Rica e Brasil (OPS 2007). Os quatro tipos de vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) circulam na América do Norte (México) e na América do Sul (Venezuela e Colômbia).

Em dezembro de 2004 os países do Mercosul elaboraram um plano com Estratégias Integradas de Gestão para prevenção e controle do dengue com objetivo de iniciar um sistema de vigilância em regiões de fronteiras. Estas iniciativas de integração de diagnósticos e serviços permitem um maior controle da dispersão do *Aedes aegypti* e da difusão dos sorotipos entre países (Ministério da Saúde 2005, OPS 2007a, San Martín & Brathwaite-Dick 2007).

## **Epidemiologia do dengue no Brasil**

A reinfestação do *A. aegypti* no Brasil, a partir de 1976-77 cria o elo básico da cadeia epidemiológica para a re-introdução do dengue no país (Tauil 2002). A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu no início da década de 80 no estado de Roraima (DENV-1 e DENV-4), manteve a doença circunscrita a nível regional (Osanai et al. 1983). Após um silêncio epidemiológico, o dengue tem como porta de entrada em 1986 o Rio de Janeiro com o subtipo DENV-1 (Miagostovich et al 1993, Nogueira et al 2002). Este novo cenário é oposto ao anterior, a cidade do Rio de Janeiro localizada próximo dos grandes centros urbanos e com intenso fluxo de pessoas associada a dificuldade de controle do *Aedes* contribui para a dispersão da doença para os estados do Nordeste e a sua interiorização para São Paulo, Minas, Mato Grosso do Sul e posterior para outros estados e Goiás na década de 90 (Maciel 1999). A situação epidemiológica se agrava com a entrada do vírus DENV-2 no Rio de Janeiro em 1990, com incidência de 613,8 casos por 100 mil habitantes e o registro dos primeiros casos de FHD (Siqueira Júnior et al. 2005). Em sequência, os vírus DENV-1 e DENV-2 vão se disseminando para outros estados do país já infestados pelo *Aedes aegypti* aumentando o número casos de dengue e a ocorrência de surtos (Teixeira et al 1999, Nogueira et al 2002). Em 1994, após 15 anos de ausência o DENV-3 é re-introduzido nas Américas e no Brasil no ano 2000 (Nogueira et al 2001). Na maior epidemia de dengue do Brasil, com mais de 1,2 milhões de casos notificados (2002), DENV-1, DENV-2 e DENV-3 co-circulavam (Siqueira Júnior et al. 2005, Medronho 2006) (Figura. 3).

Atualmente, o Brasil é o país mais afetado em número de casos de dengue nas Américas sendo responsável por aproximadamente 70% dos casos notificados. A circulação

concomitante dos 3 sorotipos (DENV-1, DENV-2 e DENV-3) na maioria dos estados tem aumentado o número de casos graves e a taxa de hospitalização (Siqueira Júnior et al. 2005, OPS 2007). No período de 1998-2002, a análise dos casos notificados de dengue e FHD por faixa etária detectou aumento de proporção de casos de FHD em menores de 15 anos (Amazonas), apontando para uma potencial mudança do perfil epidemiológico (Siqueira Júnior et al. 2005). Foram registrados 559 954 casos de dengue em 2007, em comparação com 345 922 no mesmo período do ano anterior (Ministério da Saúde 2008a). Este aumento está relacionado principalmente ao surto em Mato Grosso do Sul. Os outros quatros estados que apresentaram aumento de casos foram o Paraná, São Paulo, Pernambuco e o Rio de Janeiro (Ministério da Saúde 2008a). As mortes provocadas por dengue aumentaram de 77 em 2006 para 158 em 2007 no mesmo período (Máximo 2007, Ministério da Saúde 2008a). Doze estados (Ceará, Rio de Janeiro, Maranhão, Pernambuco, Amazonas, Mato Grosso do Sul, Piauí, Goiás, Alagoas, Paraíba, Rio Grande do Norte e São Paulo) concentraram 90% dos casos de FHD e 74% dos óbitos. Em 2007, foram notificados os primeiros casos de dengue autóctones no estado do Rio Grande do Sul. O estado de Santa Catarina é o único sem casos autóctones, mas com registro de 678 casos importados no ano de 2007 (Ministério da Saúde 2008a).

De janeiro a abril de 2008, até a semana epidemiológica 14, o Ministério da Saúde registrou 230 829 casos suspeitos de dengue quando comparado com os casos no mesmo período de 2007 (258 795) apresentou uma redução de 10,8%. A incidência da doença foi diversificada entre as cinco regiões: redução acentuada na Região Sul (-72,6%) e Centro Oeste (-71,7%) e aumento na região Norte (49,34%), Nordeste (30,54%) e Sudeste (19,82%). O estado do Rio de Janeiro notificou 37% dos casos de dengue (85 511), 64% de FHD (686), 95% dos casos de dengue com complicação-DCC (3141) e 70% dos óbitos (87) (Ministério da Saúde 2008e). Outra importante alteração notificada por algumas

Secretarias Estaduais de Saúde, pela OPS e divulgada pela imprensa é a alteração da incidência de casos graves em pacientes menores de 14 anos. O boletim da OPS de 26 de março de 2008 (EER Notícias: Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas) relata que mais de 50% dos óbitos ocorridos até aquela data foram em crianças de 2 a 13 anos (OPS 2008).

Considerando toda a extensão do país, o Brasil apresenta como característica do dengue um padrão sazonal, com maior incidência nos meses mais quentes e úmidos, correspondendo aos primeiros cinco meses do ano, de janeiro a maio (Ministério da Saúde 2006).

A característica epidemiológica do dengue de concentração de casos em centros urbanos vem sendo alterada com aumento da incidência entre os municípios de pequeno e médio porte. Atualmente, municípios com população menor de 100 000 habitantes notificaram 52% dos casos registrados em 2007 e 16% das notificações ocorreram em municípios com população entre 100 000 e 500 000 habitantes (Ministério da Saúde 2007, Ministério da Saúde 2008a). A dinâmica de circulação viral e os dados de expansão do dengue para os municípios com população  $< 100\ 000$  habitantes permite deduzir que a incidência do dengue e a ocorrência de surtos depende da imunidade de grupo, da população susceptível e da densidade vetorial, conforme a teoria de transmissão dos processos infecciosos e a experiência acumulada de dengue no mundo (Anderson et al. 1991, Kuno 1995, Teixeira et al. 2002).

Os resultados dos exames realizados pelos Laboratórios Centrais dos Estados (LACEN), Coordenação Geral de Laboratórios e do Instituto Evandro Chagas retratam um quadro de

monitoramento da circulação viral no Brasil. Houve uma tendência de redução da circulação do DENV-1 (~3% das amostras isoladas) em anos recentes, exceção aos estados do Pará, São Paulo, Alagoas e DF (Ministério da Saúde 2008a). Atualmente no Brasil, registra-se alta incidência de casos de dengue, sorotipo DENV-3 (77% das amostras isoladas), seguido do sorotipo DENV-2 (20% das amostras isoladas). Na Região Sul o DENV-3 foi o único sorotipo isolado nas amostras analisadas. Os sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 foram isolados em oito estados brasileiros (Ministério da Saúde 2008a). A introdução e circulação do DENV-4 em países como a Venezuela e a Colômbia, que fazem fronteira e apresentam intensificação comercial com o Brasil, facilita o risco potencial de introdução desse novo sorotipo com a ocorrência de novas epidemias de dengue (OPS 2007a).

Vale ressaltar que espécimes analisadas laboratorialmente não advém de uma amostragem aleatória, podendo sub ou super representar casos de maior gravidade e de diferentes procedências (Ministério da Saúde 2008c). Em geral, dados laboratoriais de vigilância devem ser interpretados com cautela, uma vez que refletem a capacidade de testagem dos laboratórios e as normas vigentes do programa de controle. Os resultados podem refletir a testagem prioritária de casos pré-selecionados, geralmente por critério de gravidade e/ou inconclusivos, sendo uma amostra enviesada, não representativa dos casos (Andrade et al. 1997).

### **Epidemiologia do dengue na região Centro Oeste**

Em 2006 e 2007, a região Centro Oeste apresentou a maior taxa de incidência de dengue no país (453 e 827 por 100 000 hab.), com incremento superior a 80% entre 2006 e 2007.

O crescimento da incidência de dengue na região Centro Oeste em 2007 não foi homogêneo entre as diversas regiões: Mato Grosso e Mato Grosso do Sul com altas taxas de incidência, Goiás com média incidência e o Distrito Federal com baixa incidência (Ministério da Saúde 2007a, Ministério da Saúde 2008a). A concentração das notificações ocorreu no Mato Grosso do Sul (~67% dos casos) durante o surto de dengue ocorrido em janeiro de 2007. Goiás foi o único estado na região Centro Oeste que teve uma redução de 46,7% no número de casos notificados (Ministério da Saúde 2008a). O subtipo viral predominante na região foi o DENV-3 (Ministério da Saúde 2008a). Em 2007, registrou-se alta incidência e/ou ocorrência de surtos de dengue nas capitais e entorno: Campo Grande (N=45 843), Goiânia (N= 6 392), Aparecida de Goiânia (N=3 433) e DF (N=2 291). Evidenciou-se, portanto, a manutenção da transmissão da infecção nos centros urbanos da região centro-oeste (Ministério da Saúde 2007, Ministério da Saúde 2008a).

As informações de 2008 do MS, até a semana epidemiológica 14, mostram uma redução na incidência da região centro oeste de 71,72% dos casos de dengue, passando de alta incidência (547 por  $10^5$  habitantes) para média incidência (~155 por  $10^5$  habitantes). Os estados do Mato Grosso do Sul e Mato Grosso apresentaram uma redução de 96,1% e 57,7% respectivamente, enquanto que o estado de Goiás teve um aumento de 40,8% e o Distrito Federal de 15,4%. Neste período Goiás foi responsável por 57% das notificações da região (11 984 – Goiânia 36,6% e Aparecida de Goiânia 18,6%) e 87% dos casos FHD (33) e 75% dos óbitos (6) (Ministério da Saúde 2008e).

## **Dinâmica e distribuição do dengue em Goiás**

Os primeiros casos de dengue no estado foram registrados em 1994, treze anos após a epidemia de Roraima e oito anos após a epidemia no Rio de Janeiro. Os três subtipos virais foram inicialmente detectados na capital do estado de Goiás com seqüência similar à circulação viral (DENV-1, DENV-2 e DENV3), conforme ocorrido no Rio de Janeiro (Maciel 1999, Nogueira et al. 2001, Siqueira Júnior et al. 2005, Feres et al. 2006a). O estado de Goiás localizado na região central do país, sediando o Distrito Federal, é uma importante rota comercial. Esta situação contribui para um diversificado e intenso movimento de pessoas, caminhões, carros e cargas, que facilita a dispersão do vetor e propagação de doenças transmissíveis. Houve um hiato epidemiológico de aproximadamente 8 anos entre a epidemia do RJ (1986) e a primeiro surto em Goiás, mesmo com circulação viral em quase todos os estados vizinhos (Maciel 1999, Siqueira Júnior 2001, Siqueira Júnior 2004).

O quadro 1 mostra os principais eventos relacionados com a introdução dos vírus do dengue em Goiás, com duas fases distintas: a primeira de baixa circulação viral (1994-2000) e a segunda de 2001-2008. No primeiro período ocorreu a primeira epidemia de dengue em 1994, com notificação de aproximadamente 3 500 casos de dengue clássico, ~ 98% dos casos registrados em Goiânia-Go (Maciel 1999). Após 1994 registraram-se casos em municípios do interior do estado, configurando uma interiorização e disseminação da infecção. Em 1999, detectou-se pela primeira vez em Goiânia, a identificação do DENV-2 com co-circulação simultânea dos subtipos virais DENV-1 e DENV-2 e diagnósticos dos primeiros casos de febre hemorrágica de dengue em adultos. No segundo período (2001-2008) houve aumento da incidência de casos, de internações e de FHD. Em 2002, foi

registrado o maior número de casos do estado (N=27 635) com aproximadamente 60% em Goiânia. Configura-se nesse ano a segunda epidemia na cidade de Goiânia. O sistema de vigilância laboratorial (LACEN-Go) identificou em 2003 o DENV-3, que passa a predominar no ano seguinte, atingindo ~98% dos vírus isolados de pacientes regionalmente (Feres et al. 2006b). Em 2006, foram notificados mais de 30 mil casos com 23 óbitos. No ano de 2007 houve redução dos casos e óbitos (n=12 520; 8 óbitos). Em ambos os períodos, o pico de ocorrência de casos coincidiu com o padrão de sazonalidade da região centro-oeste, com chuvas e calor a partir do mês de novembro a março, propício para o aumento da densidade vetorial (Ministério da Saúde 2006).

A Figura 4A apresenta as distribuições proporcionais da população brasileira por faixas etárias e dos casos de dengue (colunas) e as taxas de incidências por 100 000 habitantes (linha), para os anos de 2000, 2002 e 2007. A maior proporção de casos ocorreu nas faixas etárias de 20-39,  $\geq 40$  anos, evidenciando uma predominância da doença em adultos, conforme epidemiologia do dengue no Brasil (Siqueira Júnior et al. 2005). Em Goiás, a distribuição proporcional por faixa-etária foi similar à descrita para o Brasil como um todo, com maior acometimento da população adulta. Chama atenção a alta taxa de incidência no ano de 2002 (Figura 4 B).

A intensidade da circulação viral foi avaliada por dois estudos de base populacional realizados na cidade de Goiânia. Em 2001, aproximadamente 1 500 habitantes foram triados sorologicamente, apresentando 29,5% de prevalência de infecção anti-dengue, com variação de prevalências entre 27,3 e 31,8%, de acordo com as regiões da cidade (Siqueira Júnior et al. 2004). No inquérito realizado em 2002, aproximadamente 3 000 indivíduos foram testados sorologicamente, obtendo-se prevalência global de 37,3% (IC95% 35,5-



39,1), correspondendo a um aumento de 7,8% de indivíduos infectados em intervalo de 1 ano (Siqueira Júnior et al. 2004). Interessante, as regiões da cidade que apresentaram baixa prevalência no ano 2001 tiveram aumento significativo no ano seguinte (2002), justificável pela presença de população susceptível (informação pessoal). Esta dedução é reforçada com a tendência de difusão da infecção para os bairros/áreas menos atingidos, processo similar ao que ocorre na difusão da infecção dos grandes centros para os pequenos municípios (Ministério da Saúde 2007b, Ministério da Saúde 2008a).

### **Questões sobre o controle do dengue e desafios regionais**

Atualmente o eixo dos Programas de controle do dengue tem sido o combate aos mosquitos vetores através da vigilância vetorial e aplicação de inseticidas, que vem apresentando baixa eficácia e altos custos. Essas atividades de controle vetorial vêm sendo insuficientes para interromper o processo de transmissão (Teixeira 1999, Barbosa da Silva et al. 2002, Tauil, PL 2002, Penna 2003). Diversas justificativas incluindo de ordem econômica, comportamental, referentes a estrutura urbana e de formulação e implementação de políticas públicas foram discutidas por Gubler (Gubler 2005). O desenvolvimento de uma vacina contra os vírus dengue, com eficácia e segurança, permitiria o controle da doença, de maneira semelhante ao controle da febre amarela. A OMS tem dado prioridade ao desenvolvimento de uma vacina que atenda as necessidades específicas do dengue tais como: uma resposta imunológica prolongada aos quatro soros tipos, não desencadeie o mecanismo fisiopatológico responsável pelo dengue hemorrágico, não apresente toxicidade ou tenha baixa toxicidade, custo viável para aplicação em massa estabilidade dos títulos virais em temperatura de refrigerador. Mesmo com os requisitos técnicos e operacionais, o uso em massa deveria ainda considerar os diferentes sorotipos

circulantes nas diversas regiões em um país e no mundo e quais as faixas etárias prioritárias para vacinação (Stephenson 2005, Barrett & Hombach 2006). Antes da implementação dos ensaios preventivos para avaliação da eficácia vacinal, recomendam-se estudos de soroincidência e/ou prevalência para avaliação epidemiológica de base populacional da adequação das áreas de estudo e para definição de população alvo (Ministério da Saúde 2006).

A confirmação de 38 casos de febre amarela silvestre em humanos, com 20 óbitos nos anos de 2007 e 2008 fez ressurgir o debate sobre a reurbanização da febre amarela no Brasil (Ministério da Saúde 2008d). Apesar da alta cobertura vacinal contra febre amarela nas regiões sob risco, o deslocamento de pessoas não imunizadas com objetivos comerciais e turísticos de grandes centros urbanos pode re-introduzir o vírus da febre amarela em áreas urbanas com baixas coberturas vacinais. Teoricamente, esta situação permite criar condições de transposição do vírus de regiões silvestre para urbana (Tauil, 2001). Os casos recentes de febre amarela (2007-2008) ocorreram majoritariamente no Estado de Goiás, onde foram registradas epizootias (isto é mortes de macacos relacionadas a uma determinada causa). As epizootias foram consideradas como eventos sentinelas para febre amarela pelo sistema de vigilância a partir de 1999. No entanto, o Ministério da Saúde e peritos descartaram o risco de reurbanização da febre amarela e epidemias, devido: a alta cobertura vacinal das populações residentes em áreas de risco, às medidas preventivas adotadas, isto é vacinação das populações de área de risco vacinadas a mais de 10 anos e viajantes. De acordo com Ministério da Saúde, a reurbanização da febre amarela apresenta probabilidade de ocorrer quando índices de infestação vetorial são superior a 40%, conforme as evidências registradas em países da África (Ministério da Saúde 2008b).

No Brasil a recomendação do Ministério da Saúde é vacinar contra febre amarela a população não vacinada nos últimos 10 anos, com idade acima de 9 meses, que residem nas localidades sob risco da doença ou as pessoas que forem viajar para estas áreas ou para países com risco de transmissão definidos pela OMS/OPS (pelo menos 10 dias antes da viagem). As áreas de risco definidas pelo MS são estados e municípios da região Norte\* (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), Nordeste (Maranhão\*, Bahia e Piauí), Centro Oeste\* (Goiás, Brasília, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais – Belo Horizonte e São Paulo) e do Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina). Os estados que estão assinalados com \* estão incluídos todos os municípios e a capital. Para os estados não assinalados é necessário verificar quais são os municípios sob risco. Em 2003 o MS publicou uma lista definindo a situação de risco da transmissão da febre amarela para todos municípios no país que continua servindo de informação básica para os turistas e viajantes para estados com circulação viral ([http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fa\\_mun\\_risco.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fa_mun_risco.pdf)) (Ministério da Saúde 2003). A vacina utilizada no Brasil (17D) elaborada com vírus atenuado e cultivada em ovos embrionários de galinha confere imunidade na primeira vacinação após uma semana até 10 anos. Está incluída no calendário básico de vacinação para crianças do Ministério da Saúde a vacina de febre amarela é indicada a partir dos 9 meses de idade para as que residam ou que irão viajar para áreas endêmicas, áreas de transmissão e de risco potencial. Em áreas de epizootias a idade da vacinação pode ser antecipada para 6 meses. É contra indicada: para gestantes; menores de 6 meses de idade; portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida ou neoplasias malignas (leucemia, linfomas); pacientes sob tratamento de imunossupressores e história de reação anafilática após ingestão de ovo (<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/viajantes.php>) (Ministério da Saúde 2008a). É considerada uma vacina eficaz, porém sendo composta de vírus atenuado pode apresentar

efeitos colaterais que podem mimetizar a própria doença levando a óbito (Vasconcelos et al. 2001).

Em nível internacional, Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a vacinação contra a febre amarela para viajantes que se dirigem para regiões onde circulam o vírus da doença, prática adotada por vários países. O objetivo dessa medida preventiva é a proteção individual e o bloqueio na importação do vírus através de viajantes como fonte infectante para os vetores e primatas das regiões indenes, o que poderia se constituir em risco para a população. A revisão realizada em 2005 no Regulamento Sanitário Internacional mantém o critério de vacinação para os países que apresentam risco na transmissão da febre amarela e a obrigatoriedade de notificação na incidência da doença para o OMS. (Wilder-Smith et al. 2008). Atualmente, acesso livre sobre dados sobre a febre amarela, transmissão, sintomas, vacina, efeitos colaterais, áreas de risco e dados epidemiológicos estão disponíveis através de rede de computação pela Internet. Citamos como exemplo: World Health Organization / Organização Panamericana de Saúde ([http://www.who.int/topics/yellow\\_fever/es/](http://www.who.int/topics/yellow_fever/es/)) (World Health Organization 2008) com dados de febre amarela nas Américas e no mundo; Ministério da Saúde (<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/>) (Ministério da Saúde 2008a) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com informações para viajantes ([http://www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/febre\\_amarela.htm#6](http://www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/febre_amarela.htm#6)) (Ministério da Saúde 2008b).

Reconhece-se em nível nacional e internacional a importância de pesquisas em dengue e febre amarela pela gravidade e interface entre os ciclos de transmissão. A falta de estudo que analisem as condições de susceptibilidade dos *Ae.aegypti* e *Ae.albopictus* ao vírus da febre amarela assim como o número de pacientes para a infestação do vetor ou o tempo do

período infectante do paciente não permitem descartar o risco de reurbanização da febre amarela (Vasconcelos 2002). A existência de perfis epidemiológicos distintos para o dengue e febre amarela ocorrendo simultaneamente em várias regiões do país exige uma nova estratégia de vigilância ativa e passiva. Organismos internacionais têm enfatizado e promovido encontros com produção de uma agenda em pesquisa para os próximos anos. Recentemente foi publicado uma agenda de pesquisa pelo “Grupo científico de trabalho em dengue” sob o patrocínio do OMS/TDR ([http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg\\_dengue\\_2.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm)) (World Health Organization 2006). Entre as linhas prioritárias encontram-se as sugestões para pesquisa sobre: redução da gravidade e letalidade dos casos; controle da transmissão vetorial e estratégias; questões sobre a prevenção primária e secundária; políticas de saúde que contribuam para o adequado funcionamento dos serviços públicos de saúde. Uma iniciativa para acelerar o desenvolvimento, avaliação e introdução da vacina de dengue é a organização denominada Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) (<http://www.pdvi.org/>) (International Vaccine Institute 2008). No Brasil, houve uma iniciativa recente (I Fórum de Ciência e Tecnologia em Dengue) para discussão de linhas de pesquisa prioritárias em dengue no Brasil (Ministério da Saúde 2006). Foram definidas recomendações para áreas de vigilância e controle com ênfase em estudos epidemiológicos visando ao conhecimento dos cenários existentes para os futuros ensaios de vacina de dengue.

Esse novo contexto epidemiológico, com áreas de infestação vetorial e co-circulação de flavivírus, representa uma ameaça nacional e internacional, com necessidade de se estabelecer um sistema operacional integrado de vigilância, com aprimoramento de diagnóstico rápido e seguro tanto para dengue e febre amarela. Mesmo com a existência de uma vacina eficaz e eficiente para a febre amarela e a possibilidade do desenvolvimento de

uma vacina para o dengue, é necessário um sistema eficiente de vigilância vetorial e epidemiológica para as doenças transmitidas por artrópodes e para o controle de várias outras doenças que poderão fazer parte do quadro epidemiológico nacional.

## Referências

Anderson R. M., May R. M. 1991. *Infectious Diseases of Humans*. Oxford University Press, New York, 757 pp.

Andrade A. L. S. S., Zicker F., 1997. *Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis*. OPS/MS, Brasília, Vol 1: 182 pp.

Barbosa da Silva J., Jr., Siqueira J. B., Jr., Coelho G. E., Vilarinhos P. T., Pimenta F. G., Jr. 2002. Dengue in Brazil: current situation and prevention and control activities. *Epidemiol Bull* 23: 3-6.

Barrett A., Hombach J. 2006. Opportunities in the development of dengue vaccines. Report of the Scientific Working Group on Dengue, 2006. TDR/SWG: 61-65.

CDC 2007. Dengue Fever. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/>. Acessado em: 16 de Novembro 2007

Clyde K., Kyle J. L., Harris E. 2006. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol* 80: 11418-11431.

Donalísio M. R. Glasse, C.M. 2002. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. *Rev.Bras.Epidemiol. Vol* 5: 259-272.

Farrar J. F., D. Gubler, D. Barrera, R. Guzman, M. Simmons, G. C. Kalayanarooj, Lum, S. McCall, L. P. J. Lloyd, L. Horstick, O. Dayal-Drager, R. Nathan and A. Kroeger, MB. 2007. Towards a global dengue research agenda. *Tropical Medicine and International Health* 12 (6): 695 – 699.

Feres V., Martelli C., Turchi M., Junior J., Nogueira R., Rocha B., Silva L., de Jesus Silva M., de Paula Cardoso da D. 2006a. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. *J Clin Virol* 37: 179-183.

Figueiredo L. T. 2000. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect* 2: 1643-1649.

Gubler D. 2005. The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Publica* 17: 221-224.

Gubler D. J. 2002. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 10: 100-103.

Guilarde A. O., Turchi M. D., Jr J. B., Feres V. C., Rocha B., Levi J. E., Souza V. A., Boas L. S., Pannuti C. S., Martelli C. M. 2008. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, Serotypes, and Antibody Response. *J Infect Dis* 197: 817-824.

Guzman M. G., Kouri G., Morier L., Soler M., Fernandez A. 1984. A study of fatal hemorrhagic dengue cases in Cuba, 1981. *Bull Pan Am Health Organ* 18: 213-220.

Guzman M. G., Kouri G. 2003. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 27: 1-13.

Halstead S. B. 2006. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica* 20: 407-416.

Halstead S. B. 1970. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med* 42: 350-362.

Halstead S. B. 1980. Dengue haemorrhagic fever--a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ* 58: 1-21.

International Vaccine Institute. 2008. Pediatric Dengue Vaccine Initiative. Disponível em: <http://www.pdvi.org/>. Acessado em: 31/03/2008.

Kuno G. 1995. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev* 17: 321-335.



Maciel I. 1999. *Avaliação epidemiológica do dengue no município de Goiânia no período de 1994 a 1997*. Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. 119 pp.

Mahmood S. 2006. Dengue: an epidemic is largely a failure in public health administration! *World Health & Population*.

Malavige G. N., Fernando S., Fernando D. J., Seneviratne S. L. 2004. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 80: 588-601.

Máximo W. 2007. Casos de dengue aumentam 45% em 2007, revela Ministério da Saúde Radiobrás Disponível em: <http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias/2007/09/04/materia.2007-09-04.8620610213/view> Acessado em: 16 de novembro.

McCall P., Kittayapong P. 2006. Control of dengue vectors: tools and strategies. Report of the Scientific Working Group on Dengue, 2006. TDR/SWG :110-119.

Medronho R. 2006. Dengue e o ambiente urbano. *Rev Bras Epidemiol* 9: 159-161.

Miagostovich M. P. N., RMR.Cavalcanti,SMB.Marzochi,KBF.Schatzmayr,HG. 1993. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil: virological and epidemiological aspects. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo vol. . São Paulo Mar./Apr. 1993* 35: 149-154.

Ministério da Saúde. 2003. Lista de unidades federadas por município e área de risco para febre amarela silvestre Brasil. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fa\\_mun\\_risco.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fa_mun_risco.pdf).

Ministério da Saúde. 2005. Plano Regional de Intensificação das Ações de Controle da Dengue no MERCOSUL. 2005

Ministério da Saúde 2006. Boletim Epidemiológico Ministério da Saúde. Brasília. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_dengue\\_dez2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_dez2006.pdf).

Ministério da Saúde 2007. Balanço Dengue Janeiro a Setembro de 2007. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/balanco\\_dengue\\_setembro.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/balanco_dengue_setembro.pdf)

Ministério da Saúde 2008a. Febre amarela. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/febreamarela/viajantes.php>.

Ministério da Saúde 2008b. Portos, Aeroportos e Fronteiras: Orientação ao Viajante Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/febre\\_amarela.htm#6](http://www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/febre_amarela.htm#6). Acessado em: 31/03/2008.

Ministério da Saúde 2006. Dengue I Fórum de ciência e tecnologia - Relatório Final 2006

Ministério da Saúde 2007a. Balanço Dengue Janeiro a Setembro de 2007. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/balanco\\_dengue\\_setembro.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/balanco_dengue_setembro.pdf)

Ministério da Saúde 2007b. Sistemas de Informações Geográfica e Análise Espacial em Saúde Pública. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/serie\\_geoproc\\_vol\\_1.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/serie_geoproc_vol_1.pdf)

Ministério da Saúde 2008a. Informe Epidemiológico da Dengue, Janeiro a Dezembro de 2007. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_dengue\\_010208.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_010208.pdf)

Ministério da Saúde 2008b. Mortes de macaco e a prevenção da febre amarela no Brasil, 2007 e 2008. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota\\_tecnica\\_epizootias\\_macacos\\_jan\\_2008\\_v2.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_epizootias_macacos_jan_2008_v2.pdf)

Ministério da Saúde 2008c. Notícias: Nota Técnica: Recomendações para a Prevenção e o Controle da Febre Amarela. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/febreamarela/sobre.php>.

Ministério da Saúde 2008d. Situação da Febre Amarela Silvestre no Brasil, 2007 e 2008. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_svs\\_febre\\_amarela\\_14032008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_svs_febre_amarela_14032008.pdf)

Ministério da Saúde 2008e. Informe epidemiológico da Dengue, Janeiro a Abril de 2008. Acessado em 30/04/2008. Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias\\_detalhe.cfm?co\\_seq\\_noticia=46477](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=46477)

Monath T. P. H., 1996. *Flaviviruses*. Lippincott, Philadelphia, 1034 pp.

Nathan M. B., Dayal-Drager R. 2007. Recent Epidemiological Trends, the Global Strategy and Public Health Advances in Dengue. In UNDP U N I C E F, W o r l d B a n k , W H O, *Scientific working group report on dengue* p. 30-34.

Nogueira R. M., Miagostovich M. P., de Filippis A. M., Pereira M. A., Schatzmayr H. G. 2001. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 925-926.

Nogueira R. M. P., Miagostovich M. P., Schatzmayr H.G. 2002. Dengue Viruses in Brazil. *Dengue Bulletin* 26: 77-83.

OPS 1997. Resurgimiento del dengue en las Américas. *Boletín Epidemiológico* 18: 1-6.

OPS 2007. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas. 2007. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/eid-eer-2007-09-26.htm>

OPS 2007a. Prevenção e controle da dengue nas Américas: enfoque integrado e lições aprendidas. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

<http://www.paho.org/portuguese/gov/ce/ce140-17-p.pdf>

OPS 2008. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas 5 (9): Índice principal.

Osanaí C. H., Travassos da Rosa A. P., Tang A. T., do Amaral R. S., Passos A. D., Tauil P. L. 1983. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 25: 53-54.

Penna M. L. 2003. A challenge for the public health system in Brazil: dengue control. *Cad Saude Publica* 19: 305-309.

Pinheiro F. N., M. 1997. Re-emergence of dengue and emergence of dengue haemorrhagic fever in the Americas. *Dengue Bulletin* 21.

San Martín J. B.-D., O. 2007. La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health Volume* 21: 55-63.

Sierra B. de la C., Kouri G., Guzman M. G. 2007. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol* 152: 533-542.

Siqueira Júnior J. B., Martelli C. M., Coelho G. E., Simplicio A. C., Hatch D. L. 2005. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 48-53.

Siqueira Júnior J. B., Martelli C. M., Maciel I. J., Oliveira R. M., Ribeiro M. G., Amorim F. P., Moreira B. C., Cardoso D. D., Souza W. V., Andrade A. L. 2004. Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. *Am J Trop Med Hyg* 71: 646-651.

Siqueira Júnior J. B. 2001. *Vigilância do dengue: Aplicação de diagramas de Controle e Análise espacial no município de Goiânia-Goiás*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia, Goiás, Brasil.

Siqueira Júnior J. B. 2004. *Vigilância de Dengue em área urbana: Transmissão e Análise Espacial de Dados*. Doutorado. IPTSP. UFG: Goiânia. 106 pp.

Stephenson J. R. 2005. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ* 83: 308-314.

Suaya J. A., Shepard D. S., Beatty M. E. 2007. Dengue: burden of disease and costs of illness. In UNDP, U N I C E F, W o r l d B a n k , W H O, *Scientific working group report on dengue* p. 35-49.

Tauil P. 2002. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad.Saúde Pública, Rio de Janeiro* 18: 867-871.

Tauil P. L. 2001. Urbanization and dengue ecology. *Cad Saude Publica* 17 Suppl: 99-102.

Teixeira M. B., ML. Guerra,Z. 1999. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico do SUS 1999*, 8(4):5-33. 8: 5-33.

Teixeira M. G., Barreto M. L., Costa Mda C., Ferreira L. D., Vasconcelos P. F., Cairncross S. 2002. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop Med Int Health* 7: 757-762.

Vasconcelos P. 2002. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras. Epidemiol* 5: 244-258.

Vasconcelos P. F., Luna E. J., Galler R., Silva L. J., Coimbra T. L., Barros V. L., Monath T. P., Rodrigues S. G., Laval C., Costa Z. G., Vilela M. F., Santos C. L., Papaiordanou P. M., Alves V. A., Andrade L. D., Sato H. K., Rosa E. S., Froguas G. B., Lacava E., Almeida L. M., Cruz A. C., Rocco I. M., Santos R. T., Oliva O. F., Papaiordanou C. M. 2001. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 358: 91-97.

Vasconcelos P. R., APAT. Pinheiro, FP. Rodrigues, SG. Rosa, EST. Cruz, ACR. Rosa,JFST. 1999. *Aedes aegypti*, Dengue and Re-urbanization of yellow fever in Brasl and other South American coutries-past and present situation and future perspectives *Dengue Bulletin* 23: 55-66.

Wilder-Smith A., Hill D. R., Freedman D. O. 2008. The Revised International Health Regulations (2005): Impact on Yellow Fever Vaccination in Clinical Practice. *Am J Trop Med Hyg* 78: 359-360.

Wilson M. E., Chen L. H. 2002. Dengue in the Americas. *Dengue Bulletin* 26: 44-61.

World Health Organization. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases - Dengue and dengue haemorrhagic fever. Acessado em: 31/03/2008.

Disponível em:

[http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/CSR\\_ISR\\_2000\\_1/en/print.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/CSR_ISR_2000_1/en/print.html)

World Health Organization 1997. Dengue and dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and control. Second edition. 1997.

World Health Organization 2006. Report on Dengue. 2006. Disponível em: [http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg\\_dengue\\_2.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm). Acessado em: 16 de Novembro 2007.

World Health Organization 2007. Dengue/DHF. Situation of Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever in the South-East Asia Region. Variable endemicity for DF/DHF in countries of SEA Region. Disponível em:

[http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332\\_1100.htm](http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332_1100.htm)

World Health Organization 2008. Fiebre amarilla. Disponível em:

[http://www.who.int/topics/yellow\\_fever/es/](http://www.who.int/topics/yellow_fever/es/). Acessado em: 31/03/2008.

World Health Organization 2001. Dengue / dengue haemorrhagic fever in the Americas. Summary of research and control in the Americas. *TDR News* 64: 12. Disponível em:

<http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news64/dengue.htm>

World Health Organization 2004. Using climate to predict infectious diseases outbreaks: a review. Acessado em: 31/03/2008. Disponível em:

<http://www.who.int/globalchange/publications/en/oeh0401.pdf>

World Health Organization 2007. Impact of Dengue. Acessado em: 16 de Novembro  
Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>.

Quadro 1. Principais eventos relacionados ao dengue em Goiás, Brasil.

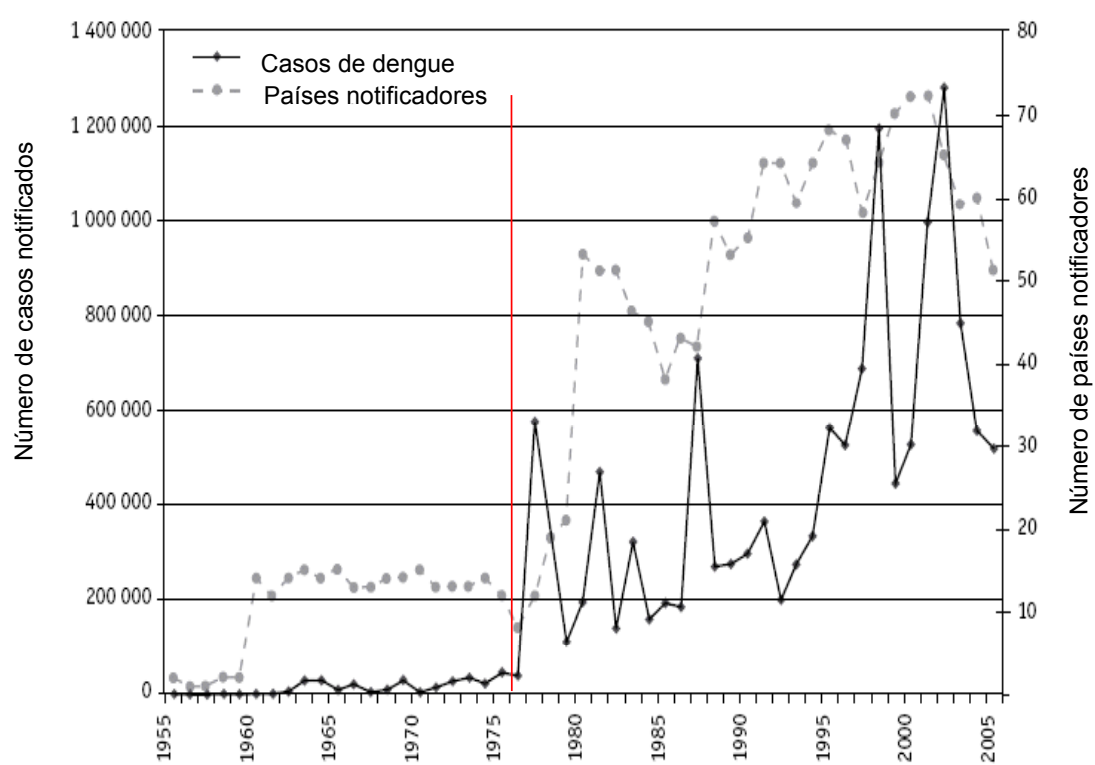
Ano	Eventos
1988	Deteção do vetor <i>Aedes aegypti</i>
Baixa circulação viral	
1994	Introdução do DENV-1 em Goiânia Primeira epidemia em Goiânia (N ~ 3 500 casos) ~98% dos casos de dengue registrados no município de Goiânia
1995-1998	Interiorização do dengue. Goiânia com uma média de ~37% dos casos Circulação DENV-1 no estado
1999-2000	Introdução do DENV-2 em Goiânia Primeiros casos de febre hemorrágica do dengue Co-circulação DENV-1 (~83%) e DENV-2 (~17%)
Alta circulação viral	
2001	Co-circulação DENV-1 (~79%), DENV-2 (~21%). Goiânia ~57%
2002	Introdução do DENV-3 2ª. epidemia em Goiânia (N~17 000) Co-circulação DENV-1(~91%); DENV-2 (~6%); DENV-3 (~3%)
2003-2007	Aumento de casos com complicações, FHD e Óbitos Predomínio do DENV-3 (98% em 2007) Aumento do dengue no interior
2008	Re-circulação do DENV-2

Fontes: Ministério da Saúde; SES-Go; Lacen-Go; Feres VC et al. Laboratory surveillance of dengue vírus in Central Brazil,1994-2003, J Clin Virol 2006.

37



Figura 2. Casos de dengue notificados anualmente e países notificadores no período de 1955 a 2005.



Modificado de: OMS [http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/swg\\_dengue\\_2.pdf](http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/swg_dengue_2.pdf).

**Figura 3. Porta de Entrada e interiorização do vírus do dengue**

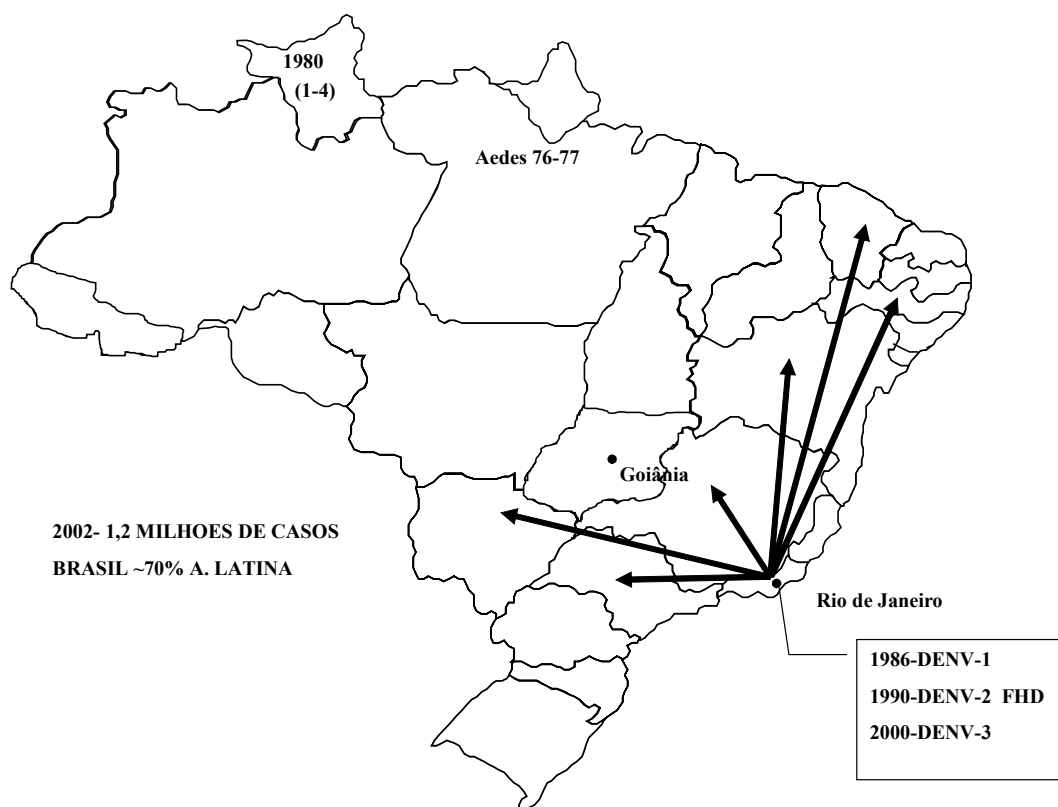
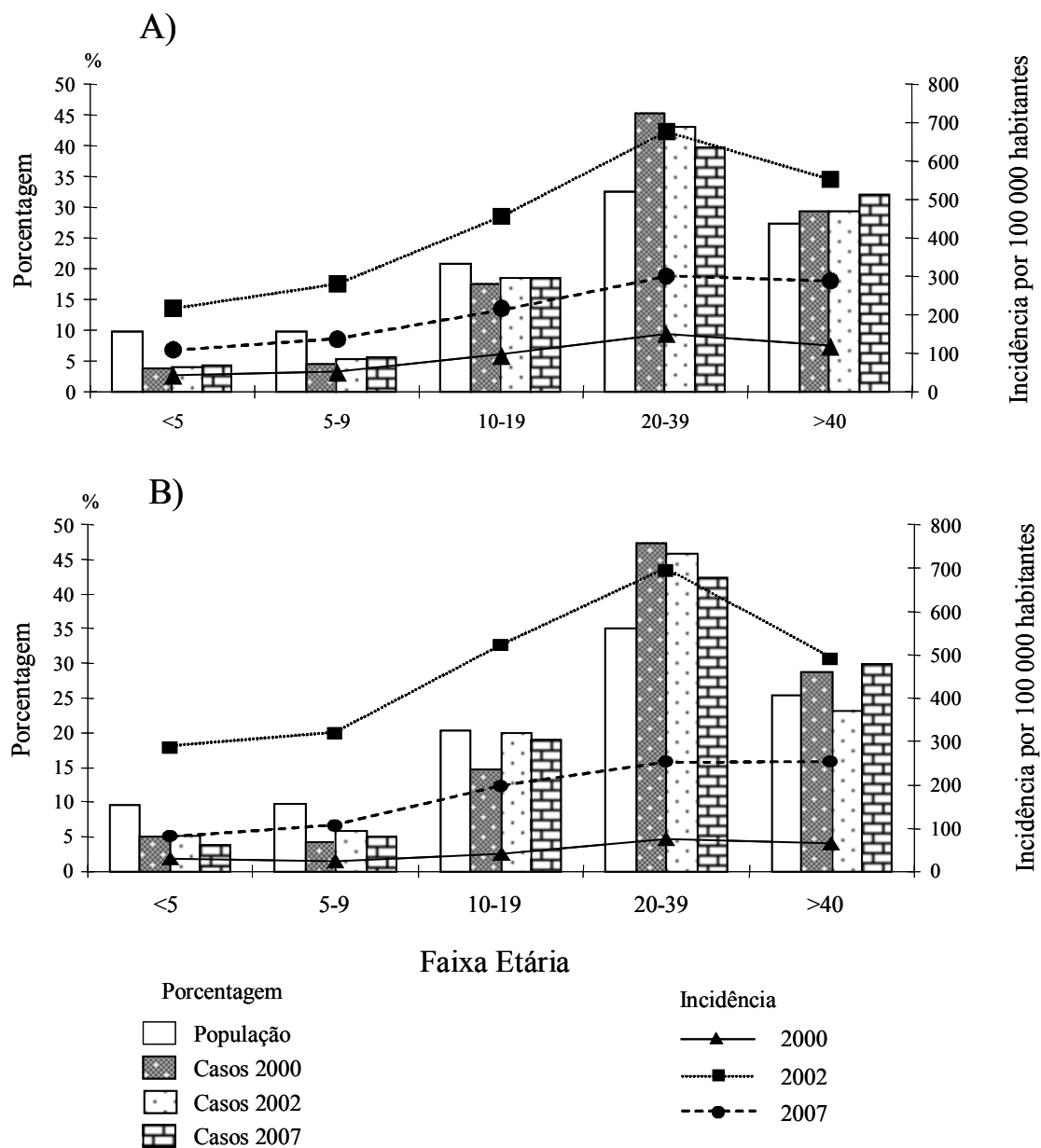


Figura 4. Distribuição por faixa etária da proporção, dos casos de dengue e incidência por 100 000 Habitantes. A) Brasil, B) Goiás.



Fonte: Ministério da Saúde/SES-GO

## **Artigo 2**

### **SPATIAL POINT ANALYSIS BASED ON DENGUE SURVEYS AT HOUSEHOLD LEVEL IN CENTRAL BRAZIL**

# SPATIAL POINT ANALYSIS BASED ON DENGUE SURVEYS AT HOUSEHOLD LEVEL IN CENTRAL BRAZIL

João B Siqueira-Junior <sup>1</sup>, Ivan J Maciel <sup>1</sup>, Christovam Barcellos <sup>2</sup>, Wayner Souza <sup>3</sup>,  
Marília S Carvalho <sup>2</sup>, Nazareth E Nascimento <sup>1</sup>, Renato M Oliveira <sup>1</sup>, Otaliba Morais-  
Neto <sup>1</sup>, Celina MT Martelli \*<sup>1</sup>

Address: <sup>1</sup> Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of  
Goiás, Department of Collective Health, Goiás State, Brazil, <sup>2</sup> Fundação Oswaldo Cruz,  
DIS/CICT. Rio de Janeiro, Brazil, <sup>3</sup> Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas  
Aggeu Magalhães, Pernambuco, Brazil.

E-mail:

Celina Martelli\*celina@pq.cnpq.br; siqueira@gmail.com.br, ijmaciel@cultura.com.br,  
wayner@cpqam.fiocruz.br, wayner@cpqam.fiocruz.br, nazareteelias@uol.com.br, renato@iptsp.ufg.br

# SPATIAL POINT ANALYSIS BASED ON DENGUE SURVEYS AT HOUSEHOLD LEVEL IN CENTRAL BRAZIL

## **Abstract**

**Background:** Dengue virus (DENV) affects nonimmune human populations in tropical and subtropical regions. In the Americas, dengue has drastically increased in the last two decades and Brazil is considered one of the most affected countries. The high frequency of asymptomatic infection makes difficult to estimate prevalence of infection using registered cases and to locate high risk intra-urban area at population level. The goal of this spatial point analysis was to identify potential high-risk intra-urban areas of dengue, using primary data collected at household level from surveys.

**Methods:** Two household surveys took place in the city of Goiania (~1.1million population), Central Brazil in the year 2001 and 2002. First survey screened 1,5865 asymptomatic individuals older than 5 years of age. Second survey 2,906 asymptomatic volunteers, same age-groups, were selected by multistage sampling (census tracts; blocks; households) using available digital maps. Sera from participants were tested by dengue virus-specific IgM/IgG by EIA. A Generalized Additive Model (GAM) was used to detect the spatial varying risk over the region. Initially without any fixed covariates, to depict the overall risk map, followed by a model including the main covariates and the year, where the resulting maps show the risk associated with living place, controlled for the individual risk factors. This method has the advantage to generate smoothed risk factors maps, adjusted by socio-demographic covariates.

**Results:** The prevalence of antibody against dengue infection was 37.3% (CI 95% 35.5-39.1) in the year 2002; 7.8% increase in one-year interval. The spatial variation in risk

of dengue infection significantly changed when comparing 2001 and 2002, (prevalence ratio=1.35; 95% CI 1.17-1.56), while controlling for potential confounders using GAM model. Also increasing age and low education levels were associated with dengue infection.

**Conclusion:** This study showed spatial heterogeneity in the risk areas of dengue when using a spatial multivariate approach in a short time interval. Data from household surveys pointed out that low prevalence areas in 2001 surveys shifted to high-risk area in consecutive year. This mapping of dengue risks should give insights for control interventions in urban areas.

Keywords: Dengue; Health Surveys; Spatial Point Analysis; Multivariate analysis; Generalized Additive Model

Abbreviations: EIA, enzyme immunoassay

## Resumo

**Antecedentes:** O vírus do Dengue (DENV) infecta populações humanas não imunes das regiões tropicais e subtropicais. Nas Américas, o dengue tem aumentado significativamente nas últimas duas décadas e o Brasil é considerado um dos países mais afetados. A alta incidência de infecção assintomática dificulta estimar a prevalência da infecção na população e localizar áreas intra-urbanas de alto risco. O objetivo deste estudo, que aplica análise espacial de dados pontuais, foi identificar potenciais áreas de risco intra-urbanas para o dengue, com dados primários de inquéritos populacionais.

**Métodos:** Foram realizadas, no ano de 2001 e 2002, duas pesquisas domiciliares na cidade de Goiânia, capital do estado de Goiás (população ~1,1 milhões), situada na região centro oeste do Brasil. O primeiro inquérito selecionou 1 585 indivíduos assintomáticos maiores de 5 anos de idade. A amostra do segundo inquérito foi de 2 906 assintomáticos, na mesma faixa etária do anterior. Todos os participantes foram de voluntários selecionados através de uma amostra aleatória estratificada (setores censitários; blocos; domicílios), tendo como base o mapa digital da cidade de Goiânia. Os soros dos participantes foram testados IgM / IgG do vírus dengue por ELISA. Para ambos os inquéritos, os indivíduos soropositivos foram distribuídos espacialmente através de pontos e analisados estatisticamente e aplicando o método de GAM (Generalized Additive Model), para estimar a variação do risco espacial ajustada por variáveis de confusão.

**Resultados:** A prevalência de anticorpos contra a infecção do dengue foi 37,3% (IC 95% 35,5 -39,1), no ano de 2002, um aumento de 7,8% no intervalo de um ano. Houve uma alteração significativa na variação espacial no risco da infecção por dengue quando comparado os anos de 2001 e 2002 (OR = 1,35; 95% IC 1,17-1,56) após ajustar as



potenciais variáveis confundidoras usando o modelo GAM. Também houve associação da infecção com o aumento da faixa etária e inversamente associado ao nível educacional.

**Conclusão:** Este estudo mostrou uma heterogeneidade espacial das áreas de risco de dengue quando usamos análise espacial multivariada em um pequeno intervalo de tempo. Os dados dos inquéritos domiciliares apontaram um deslocamento das áreas de risco de baixa prevalência no inquérito de 2001, para áreas de alto risco no ano consecutivo. Este mapeamento de riscos do dengue deve fornecer subsídios para intervenções de controle em áreas urbanas.

Abreviaturas: ELISA, ensaio imunoenzimático.

Palavras-chave: Dengue; Inquérito populacional em Saúde; Análise Espacial de Pontos; Análise Multivariada; Modelo Aditivo Generalizado (GAM).

## **Background**

The global impact of dengue fever has grown dramatically in recent decades reflecting the geographic dispersion of several vector species and the introduction or co-circulation of different dengue virus serotypes (DEN1-4) in susceptible human populations [1-3]. The rapid, often unplanned urban growth in many tropical and subtropical regions has created an appropriate environment for mosquito breeding sites due in part to problems with water supply, drainage and waste disposal. These factors, combined with increased mobility in the population and improved transportation infrastructure has the potential for sustaining inter- and intra-urban virus transmission, thereby increasing the importance of the dengue fever threat to the public's health in most of the Americas, Southeast Asia and Western Pacific countries [3-5].

Dengue transmission is determined mainly by the ecology of susceptible populations in the local environment, mosquito density, and the circulating serotype(s) of the virus [6, 7]. Dengue serosurveys have been used previously to estimate the prevalence of dengue at the community level, to characterize the population at risk, and to assess individual and area-based factors associated with infection [8-11]. Some studies have provided geographic characteristics of disease incidence and prevalence aggregated by areal units, limited to some degree by the constraints of the zoning systems used to collect information, such as census tract [12, 13]. It is well known that the process of viral diffusion is spatially continuous and thus not restricted by administrative boundaries [14]. In the last decade several studies have used geographic information systems to explore the distribution of dengue surveillance data and dispersion of viral serotypes and vector populations to better target intervention areas [6, 12, 15-17].

In Brazil, one of the countries in the Americas most affected by dengue fever, disease incidence in the population occurred initially as epidemic waves (1986-1993), followed thereafter an intense countrywide dengue virus circulation [18]. Approximately 1.3 million cases were reported during the epidemic years of 1998 and 2002. Currently, three serotypes (DENV1, 2 and 3) co-circulate in most areas of Brazil and an increasing trend in hospitalization rates has been observed, suggesting a shift in disease severity [18]. In a previous paper, we reported an overall 29.5% prevalence of antibodies against dengue virus in a household survey conducted in a densely populated urban area in Central Brazil in the year 2001 [10]. In this manuscript we described two serosurveys (2001 and 2002) using Generalized Additive Model (GAM) in order to depict the spatial risk distribution of dengue infection in urban area. We explored the spread of dengue infection in a city in Central Brazil, where the virus has been recently introduced.

## **Methods**

### ***Study area and population***

Two surveys were conducted from January-February 2001 and in the same period in 2002 in the city of Goiania (~1.1million inhab), Central Brazil. Since the virus introduction in the year 1994, dengue is part of the nationwide surveillance system as reportable disease, affecting predominantly among adults population. Local laboratory surveillance detected DEN-1 as the main circulating serotype, followed by DEN-2 from 1994 to the beginning of 2002 [19]. Details of the design and methodology of the first household survey have been previously described [10]. Briefly, during 2001 a total

of 1,585 individuals older than 5 years of age were selected for interview, using a multistage sampling approach to achieve a representative sample of the municipality. The overall dengue prevalence rate among survey participants was 29.5%, based on dengue-specific immunoglobulin (IgM/IgG) testing of serum using enzyme-linked immunoassay (EIA). This survey showed estimated prevalence for the six administrative macro-regions ranging from 23.6 to 41.6% [10]. Estimated prevalence surface peaked at nearly 50% in outlying areas of the city based on spatial point pattern analysis using the dual Kernel method [10, 14, 20].

## **Survey 2002**

A sample size of 3,000 participants was calculated based on the power needed to detect an estimated 5% increase in prevalence for each of the six macro-regions, taking into account the 2001 serosurvey results. A three stage sampling approach was applied to select participants in 2002. First, census tracts were sampled with probability proportional to the number of occupied houses (year 2000 census data) [21]; 50% of the total 1,066 census tracts were sampled using the available digital city map. Secondly, blocks and subsequently households in each tract were randomly selected and maps were plotted using the geocoded location of households to guide fieldwork (ArcView GIS software, version 3.2; Environmental Systems Research Institute, Inc., Redlands, United States). An additional 15% of total residences were plotted to replace any empty or closed buildings encountered during the survey. Thirdly, during the household visit, one resident aged 5 years or older was randomly selected and invited to participate in the survey by responding to a questionnaire and providing a blood sample. This sampling scheme allowed selecting approximately 450 individuals in each of six macro-

regions, providing a comprehensive distribution of participants within the urban area. The survey was conducted during afternoon and evening hours, including weekends; the survey of the entire urban area was completed in 6 weeks. Written informed consent was obtained for all participants and legal guardians for children, following the Ethical Brazilian Regulation.

## **Variables**

In both surveys, a blood sample was taken and the serum tested by dengue virus-specific IgM/IgG by EIA (PANBIO® INDX, INC, Baltimore, MD, USA); this commercial kit identifies antibody to all four dengue virus serotypes. The cut-off point for seropositive samples was established as  $\geq 0.5$  optical density (OD) units, and testing included positive and negative control sera in each plate for quality control and ascertainment of the expected cut-off values. Borderline were retested and yielded negative results. Positive results were considered infected cases and negative non-cases (outcome variable). Individual-level variables were collected during household visits included data on sex, age, education, self-reported and family history of dengue. The same questionnaire was applied in both surveys.

Each participant in the first survey was manually georeferenced by residential address into the available digital map of the city using ArcView software, generating a point pattern layer. In the second survey, we took advantage of the point pattern layer generated in advance of fieldwork which depicted the exact geocoded residential position of 100% of households visited. The data from both surveys were merged into a

single database and the year of the survey was considered as an explanatory variable for the generalized additive model.

### ***Data analysis***

The main characteristics of the sampled populations in the two serosurveys were compared using chi-square tests. We performed the descriptive and exploratory data analysis using SPSS software for Windows (version 10.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

### ***Spatial Point Analysis***

A Generalized Additive Model (GAM) is a statistical model that extends the generalized linear models to include non-parametric smoothing terms [22]. In the generalized linear model the response variable (Y) belongs to the exponential family, and its mean value is related to the linear predictors through a link function. The canonical link function for binomial response, such as positive or negative sera, is the logit link (  $\log(p/(1-p))$  ). However, the odds ratio resulting from the logit link is not the most intuitive association measure in epidemiological context, especially in cases of medium to high probabilities of event. Therefore, we used a robust Poisson distribution, with log link, estimating the prevalence ratio [23].

In the case of GAM models the linear predictor  $\eta$  is a sum of terms including different types of covariates ( $\chi_1, \chi_2 \dots$ ), as in the linear model, and special smoothing terms, in our study latitude and longitude of the household of each participant:  $\eta_i = \beta_0 + \beta_1 \chi_1 + \beta_2 \chi_2 + \dots + f_1(\text{lat}_i, \text{long}_i)$ . The smoothing function used was a thin plate

regression spline, that can be described as piece-wise polynomial functions that fit together at the points of inflexion [24]. Models were fitted in R, with library mgcv (Copyright 2006 The R Foundation for Statistical Computing, software R version 2.4.0 (2006-10-03)) [25].

This procedure allowed estimating the probability of finding a positive event in any given cloud of sampling points. This spatial analysis was applied to generate smoothed values positive by total events, i.e., an estimate of area dengue infection relative risk. In short, the GAM output produces an adjusted map representing the spatial estimate odds ratio of infection.

## **Results**

The characteristics of the 1,585 participants of the 2001 survey, and those of the 2,906 participants during 2002 were presented in Table 1. The proportion of participants in both surveys was similar with respect to age distribution, gender, education and yellow fever vaccination status. In the first survey, the overall prevalence of antibody prevalence against dengue virus was 29.5% (CI 95% 27.3- 31.8%) as described previously [10]. In the second survey, seroprevalence was 37.3% (CI 95% 35.5 -39.1) corresponding to an estimated incidence of infection of 7.8% during the one-year interval. The proportion of infected individuals increased with age, and there was no difference in prevalence with respect to gender in each survey.

Table 2 shows the adjusted odds ratio for the covariates included in the GAM model. A significant increase in dengue prevalence was observed in the year 2002 compared to

2001 (OR=1.35; CI95% 1.17-1.56). Prevalence of dengue infection increased with age and history of dengue in the family was also associated with the outcome. Education level had an inverse association with past dengue infection (p values <0.001).

Figure 1 and Figure 2 present the crude and adjusted odds ratio surfaces, using the GAM model. Crude and adjusted risk surface showed similar spatial features. For 2001, the spatial point analysis showed variation in risk surface with two hot spots identified in the southeast and northwest areas of the city; low risk areas were located in the central urban areas (Figure 1A). There seems to be a spread of infection from high to low prevalence areas detected in the 2001 survey.

In the 2002 survey, an increased risk was estimated for almost the entire city compared to the prior year. The central northern area of the city had a prevalence increase greater than 40%, corresponding to the higher incidence areas during the lag time between the surveys. In contrast, a less than 10% increase was observed in the central-southern region of the city during the study period.

## **Discussion**

Our results showed a significant increase in dengue seroprevalence from 29.5 to 37.3% between two surveys conducted in the year 2001 and 2002 in a densely populated area where dengue virus had been recently introduced. Relative risk estimates in the second survey was higher in areas that previously had low prevalence when applying spatial point analysis. Both GAM outputs, with and without covariates, showed similar risk



areas, mainly located in the outskirts of the city in the year 2001 and further shifting to central areas as detected in the year 2002. The changes in the spatial distribution of prevalence in these consecutive years suggested the spread toward areas that previously had lower prevalence documented. This contrasts to previous high-risk areas where minor prevalence changes were observed. The herd immunity effect could explain the change of risk areas between serosurveys. In our setting, there was a tendency to increase dengue infection in areas considered of low prevalence in the first survey. Differences between the estimated prevalence surfaces (2002 versus 2001) revealed this variation in viral infection at population level.

The likely explanation for our findings is that individuals who became immune against one serotype previously are no longer at risk for the same serotype infection. These findings are in concordance with the established literature for the spread of infectious agents in general. In this study area, the increase in disease prevalence was probably due to the spread of DENV1, the predominant serotype according to laboratory surveillance since the virus introduction in the city in the year 1994 until the second survey [19].

It is worth mentioning that participants in both surveys were similar with respect to socio-demographic characteristics. Estimates relative risk by GAM that takes into account the dual outcome (infected and non infected participants) and also sociodemographic covariates had similar values. The advantage of the spatial point analysis presented was to show the uneven distribution of risk according to population density. Central areas with administrative buildings and the outskirts of city presented lower risks in both serosurveys. The initial limitation of comparing different point samplings was overcome by applying the GAM approach that consider the data set

location with the advantage of taking into account the individual level co-variables [26, 27]. Interestingly, the crude and adjusted maps in each year showed similar risk locations. Also the odds ratio calculated showed that low prevalence areas in the first survey were the major risk factor for increase in the odds ratio even taking into account potential confounders. Other study in Northeast Brazil pointed out the rapid spread of the virus during the first dengue epidemic in the city of Salvador applying Kernel method and R-Project computer software program to explore the spatial distribution of the reported cases[28]. Kernel based GAMs were also applied to produce risk maps of the spatial distribution of infant mortality and live-born as controls in a large city in Southeast Brazil [29, 30].

In the current study, lower risk estimate from 2001 survey was one of the major predictors of subsequent risk in the next year. We also identified lower socioeconomic status, measured by educational history at the individual-level and income at the area-based level, as risk factors for disease risk in this setting. Individual or socio-economic variables that were previously associated with infection were also associated with these newly detected risk areas [10]. This association between poor living standards and dengue prevalence seems compatible with the distribution of notification of dengue cases by the official surveillance system in recent years. However, dengue cases are detected all over the city and not restricted to deprived areas.

One limitation of our study is the absence of household-specific data on the density of female mosquitoes. Infestation indices are used for routine surveillance in Brazil, despite the limited correlation between these indices and disease outbreaks [31]. Before the 2001 survey, approximately 40,000 dwellings were visited for an entomological

assessment in the study area. The results from this vector investigation were available only aggregated by neighborhood, which are large administrative areas. This database was not incorporated in the analysis because it was not adequate to be linked to the dataset, using census-based data from small areas. Another limitation of our survey is that only ~ 5% of the participants were children (age 5-14 years old). The findings with increase seroprevalence with age may be explained to the longer period of viral exposure for older age-groups. Serosurveys conducted in a Northeast large city and other cities [8, 32-35] have found similar results. Commercial EIA tests used in our population based survey, has also been applied in several other studies [36-38]. EIA test detects all four dengue serotypes (DENV1-4) according to the manufacturer with similar sensitivity and specificity to the standard reference test (hemagglutination inhibition test) [39, 40].

Vector-borne infectious diseases such as dengue fever present complex and dynamic transmission patterns, which include vector density, human population density, herd immunity and circulating virus serotypes, and environmental conditions [7]. We are aware that to explain dengue spread by diffusion pattern may be a simplistic model. Several dengue episodes by different serotypes may occur in the same population, and there is a large range of factors in intra-urban area which may favor the maintenance of potential breeding sites [7]. Also climatologic factors such as temperature and rainfall variations between large regions [41-43] could influence spatial distribution. However, a previous investigation conducted in northern Brazil showed neither periodical nor significant correlation between meteorological variables and the pattern of dengue distribution [12]. Our setting is located in a savanna ecosystem in central Brazil, with little variability in temperature or rainfall observed in the inner city. Therefore, we

believe that these climatologic factors are unlikely explanations to the observed spatial distribution of infected individuals within this urban setting in both surveys.

In our setting, consecutive household serosurveys were considered the first approach to evaluate the spatial distribution of infected individuals in the urban area. Although symptomatic dengue cases are officially registered by the Surveillance System, it is known that asymptomatic infectious outnumber the registered cases as reported in the 2001 survey [18]. Our findings are concordant with serosurvey from the southeast of Brazil, which showed that reported cases underestimate the number of infected individuals [44] and also in studies conducted in other countries [38]. In summary, we mapped areas with high vulnerability to dengue occurrence using point pattern location, avoiding the autocorrelation bias produced by administrative spatial unit. The spatial analytic approach of consecutive serosurveys provided insights into the distribution of dengue infection and could be informative for control interventions.

## **Acknowledgements**

We are grateful to Dr Douglas Hatch for helpful comments about the manuscript. The authors thank the staff of the Regional Branch of Dengue Control for helping in fieldwork. This study was partially sponsored by Brazilian Council for Research and Development (CNPq-470696/01-0) and Science and Technology Secretariat – Goiás State (SECTEC-PRONEX), Pan-American Health Organization (PAHO) and Secretariat of Health of Goiania Municipality/Brazil. Principle investigators are Dr Martelli CMT and Dr. Siqueira-Junior JB. CNPq Scholarships: Dr. Martelli CMT

(307963/2004-7). Dr. Siqueira-Junior JB was awarded with “Programa de pequenas becas” - PAHO for research development in 1999.

## References

1. Pinheiro FP, Corber SJ: **Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas.** *World Health Stat Q* 1997, **50**(3-4):161-169.
2. Isturiz RE, Gubler DJ, Brea del Castillo J: **Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean.** *Infect Dis Clin North Am* 2000, **14**(1):121-140, ix.
3. Guzman MG, Kouri G, URL: **Dengue: an update.** *Lancet Infect Dis* 2002, **2**(1):33-42.
4. World Health Organization: **Chapter 6. Dengue and dengue haemorrhagic fever.** In *WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases*. Edited by WHO; 2000:75-88.
5. Schatzmayr HG: **Emerging and reemerging viral diseases.** *Cad Saude Publica* 2001, **17 Suppl**:209-213.
6. Morrison AC, Getis A, Santiago M, Rigau-Perez JG, Reiter P: **Exploratory space-time analysis of reported dengue cases during an outbreak in Florida, Puerto Rico, 1991-1992.** *Am J Trop Med Hyg* 1998, **58**(3):287-298.
7. Kuno G: **Review of the factors modulating dengue transmission.** *Epidemiol Rev* 1995, **17**(2):321-335.
8. Teixeira MG, Barreto ML, Costa MC, Ferreira LD, Vasconcelos PF, Cairncross S: **Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area.** *Trop Med Int Health* 2002, **7**(9):757-762.
9. Koopman JS, Prevots DR, Vaca Marin MA, Gomez Dantes H, Zarate Aquino ML, Longini IM, Jr., Sepulveda Amor J: **Determinants and predictors of dengue infection in Mexico.** *Am J Epidemiol* 1991, **133**(11):1168-1178.
10. Siqueira Júnior JB, Martelli CM, Maciel IJ, Oliveira RM, Ribeiro MG, Amorim FP, Moreira BC, Cardoso DD, Souza WV, Andrade AL: **Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment.** *Am J Trop Med Hyg* 2004, **71**(5):646-651.
11. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazques S, Delgado I, Halstead SB: **Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997.** *Am J Epidemiol* 2000, **152**(9):793-799; discussion 804.

12. Rosa-Freitas MG, Tsouris P, Sibajev A, Weimann ETS, Marques AU, Ferreira RL, Luitgards-Moura JF: **Exploratory temporal and spatial distribution analysis of dengue notifications in Boa Vista, Roraima, Brazilian Amazon, 1999-2001.** *Dengue Bulletin* 2003, **27**:63-79.
13. de Mattos Almeida MC, Caiaffa WT, Assuncao RM, Proietti FA: **Spatial vulnerability to dengue in a Brazilian urban area during a 7-year surveillance.** *J Urban Health* 2007, **84**(3):334-345.
14. Gatrell AC, Bailey TC, Diggle PJ, Rowlingson BS: **Spatial point pattern analysis and its application in geographical epidemiology.** *Trans Inst Br Geogr* 1996, **21**:256-274.
15. Barrera R, Delgado N, Jimenez M, Villalobos I, Romero I: **Estratificación de uma ciudad hiperendémica em dengue hemorrágico.** *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2000, **8**(4):225-233.
16. Mercado-Hernandez R, Fernandez-Salas I, Villarreal-Martinez H: **Spatial distribution of the larval indices of Aedes aegypti in Guadalupe, Nuevo Leon, Mexico, with circular distribution analysis.** *J Am Mosq Control Assoc* 2003, **19**(1):15-18.
17. Souza-Santos R, Carvalho MS: **Spatial analysis of Aedes aegypti larval distribution in the Ilha do Governador neighborhood of Rio de Janeiro, Brazil.** *Cad Saude Publica* 2000, **16**(1):31-42.
18. Siqueira Júnior JB, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL: **Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002.** *Emerg Infect Dis* 2005, **11**(1):48-53.
19. Feres V, Martelli C, Turchi M, Junior J, Nogueira R, Rocha B, Silva L, de Jesus Silva M, de Paula Cardoso da D: **Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003.** *J Clin Virol* 2006, **37**(3):179-183.
20. Levine N: **A spatial statistics program for the analysis of crime incident locations.** 2 edition. Houston, TX and Washington, DC: Ned Levine and Associates; 2002.
21. IBGE: **Base de informações por setor censitário - Censo demográfico [CD-ROM].** Rio de Janeiro 2000.
22. Hastie TJ, Tibshirani RJ: *Generalized Additive Models.* London: Chapman & Hall/CRC; 1990.

23. Barros AJ, Hirakata VN: **Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio.** *BMC Med Res Methodol* 2003, **3**:21.
24. Wood SN (Ed.): *Generalized additive models : An introduction with R.* London: Chapman & Hall; 2006.
25. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** [<http://www.R-project.org>]
26. Diggle P, Pingping Z, Durr P: **Nonparametric estimation of spatial segregation in a multivariate point process: bovine tuberculosis in Cornwall, UK.** *Appl Statist* 2005, **54**(3):645-658
27. Kelsall JE, Diggle P: **Spatial variation in risk of disease: a nonparametric binary regression approach.** *Appl Statist* 1998, **47**(Part 4):559-573.
28. Barreto FR, Teixeira MG, Costa MD, Carvalho MS, Barreto ML: **Spread pattern of the first dengue epidemics in the City of Salvador, Brazil.** *BMC Public Health* 2008, **8**(1):51.
29. Shimakura SE, Carvalho MS, Aerts DR, Flores R: **Spatial risk distribution: modeling infant mortality in Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil.** *Cad Saude Publica* 2001, **17**(5):1251-1261.
30. Bailey TC, Cordeiro R, Lourenço RW: **Semiparametric Modeling of the Spatial Distribution of Occupational Accident Risk in the Casual Labor Market, Piracicaba, Southeast Brazil.** *Risk analysis* 2007, **27** (2): 421-431.
31. Pontes RJS, Freeman J, Oliveira-Lima JW, Hodgson JC, Spielman A: **Vector densities that potentiate dengue outbreaks in a Brazilian city.** *Am J Trop Med Hyg* 2000, **62**(3):378-383.
32. Vasconcelos PFC, Lima JW, Rosa AP, Timbo MJ, Rosa ES, Lima HR, Rodrigues SG, Rosa JF: **Dengue epidemic in Fortaleza, Ceara: randomized seroepidemiologic survey.** *Rev Saude Publica* 1998, **32**(5):447-454.
33. Vasconcelos PFC, Lima JW, Raposo ML, Rodrigues SG, da Rosa JF, Amorim SM, da Rosa ES, Moura CM, Fonseca N, da Rosa AP: **A seroepidemiological survey on the island of São Luís during a dengue epidemic in Maranhão.** *Rev Soc Bras Med Trop* 1999, **32**(2):171-179.



34. Vasconcelos PFC, Mota K, Straatmann A, Santos-Torres S, da Rosa AP, Tavares Neto J: **A dengue epidemic in Ipuira and Prado, Bahia. A seroepidemiologic survey.** *Rev Soc Bras Med Trop* 2000, **33**(1):61-67.
35. Rodrigues EM, Dal-Fabbro AL, Salomao R, Ferreira IB, Rocco IM, Fonseca BA: **Epidemiology of dengue infection in Ribeirao Preto, SP, Brazil.** *Rev Saude Publica* 2002, **36**(2):160-165.
36. McBride WJ, Mullner H, LaBrooy JT, Wronski I: **The 1993 dengue 2 epidemic in North Queensland: a serosurvey and comparison of hemagglutination inhibition with an ELISA.** *Am J Trop Med Hyg* 1998, **59**(3):457-461.
37. Wilder-Smith A, Foo W, Earnest A, Sremulanathan S, Paton NI: **Seroepidemiology of dengue in the adult population of Singapore.** *Trop Med Int Health* 2004, **9**(2):305-308.
38. Iturrino-Monge R, Avila-Aguero ML, Avila-Aguero CR, Moya-Moya T, Canas-Coto A, Camacho-Badilla K, Zambrano-Mora B: **Seroprevalence of dengue virus antibodies in asymptomatic Costa Rican children, 2002-2003: a pilot study.** *Rev Panam Salud Publica* 2006, **20**(1):39-43.
39. World Health Organization: **Dengue and dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and control. Second edition.** WHO Library; 1997:84.
40. Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanaroj S, Nguyen MD, Kneen R, Cuzzubbo A, Devine PL: **Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections.** *Am J Trop Med Hyg* 1999, **60**(4):693-698.
41. Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A: **Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model.** *Lancet* 2002, **360**(9336):830-834.
42. de Wet N, Ye W, Hales S, Warrick R, Woodward A, Weinstein P: **Use of a computer model to identify potential hotspots for dengue fever in New Zealand.** *N Z Med J* 2001, **114**:420-422.
43. Getis A, Morrison AC, Gray K, Scott TW: **Characteristics of the spatial pattern of the dengue vector, *Aedes aegypti*, in Iquitos, Peru.** *Am J Trop Med Hyg* 2003, **69**(5):494-505.

44. Lima VL, Rangel O, Andrade VR, Silveira NY, Oliveira SS, Figueiredo LT: **Dengue: sero-epidemiological survey and virological surveillance in Campinas, Sao Paulo, Brazil.** *Cad Saude Publica* 2007, **23**(3):669-680.

Table 1. Characteristics of the participants of two population-based dengue serosurveys, Central Brazil, 2001-2002

Characteristics	2001 Survey (n=1,585)		2002 Survey (n=2,906)	
	No	%	No	%
Gender:				
Female	1,066	67.2	1,967	67.7
Male	520	32.8	939	32.3
Age (years):				
5-14	63	4.0	133	4.6
15- 49	1,084	68.3	1,969	67.8
≥50	438	27.6	794	27.3
Unknown	1	0.1	10	0.3
Educational Level				
Illiterate	99	6.2	182	6.3
Elementary school	920	58.0	1,643	56.5
High school	423	26.7	793	27.3
College	133	8.4	268	9.2
Unknown	11	0.7	20	0.7
Yellow fever vaccination history				
Yes	1,451	91.5	2,706	93.1
No	89	5.6	126	4.3
Unknown	46	2.9	74	2.5
Seropositives*	506	29.5†	1,144	37.3†

\* Seropositive refers to IgM/IgG positive results for dengue virus infections.

†  $p < 0.01$  (two sided;  $\chi^2$  test statistic comparing 2001 and 2002 serosurveys)

Table 2. Generalized Additive Model (GAM) results for serological evidence of past dengue infection in the city of Goiânia, Central Brazil.

Variables	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	p value
Year		
2001	1	
2002	1.35 (1.17-1.56)	<0.001
Age group		
5-14	1	
15-49	2.29 (1.54-3.40)	<0.001
50 – 99	3.03 (2.01-4.55)	<0.001
Sex		
Male	1	
Female	0.98 (0.85-1.13)	0.70
Education		
University	1	
Secondary	1.44 (1.09-1.91)	<0.001
Primary	1.84 (1.40-2.41)	<0.001
Illiterate	2.72 (1.88-3.94)	<0.001
Previous dengue in the family		
No	1	
Yes	1.16 (0.91-1.49)	<0.001

Figure 1. Crude odds ratio using the GAM model. (A) 2001 serosurvey; (B) 2002 serosurvey. Both surveys were conducted in the city of Goiania, Central Brazil.

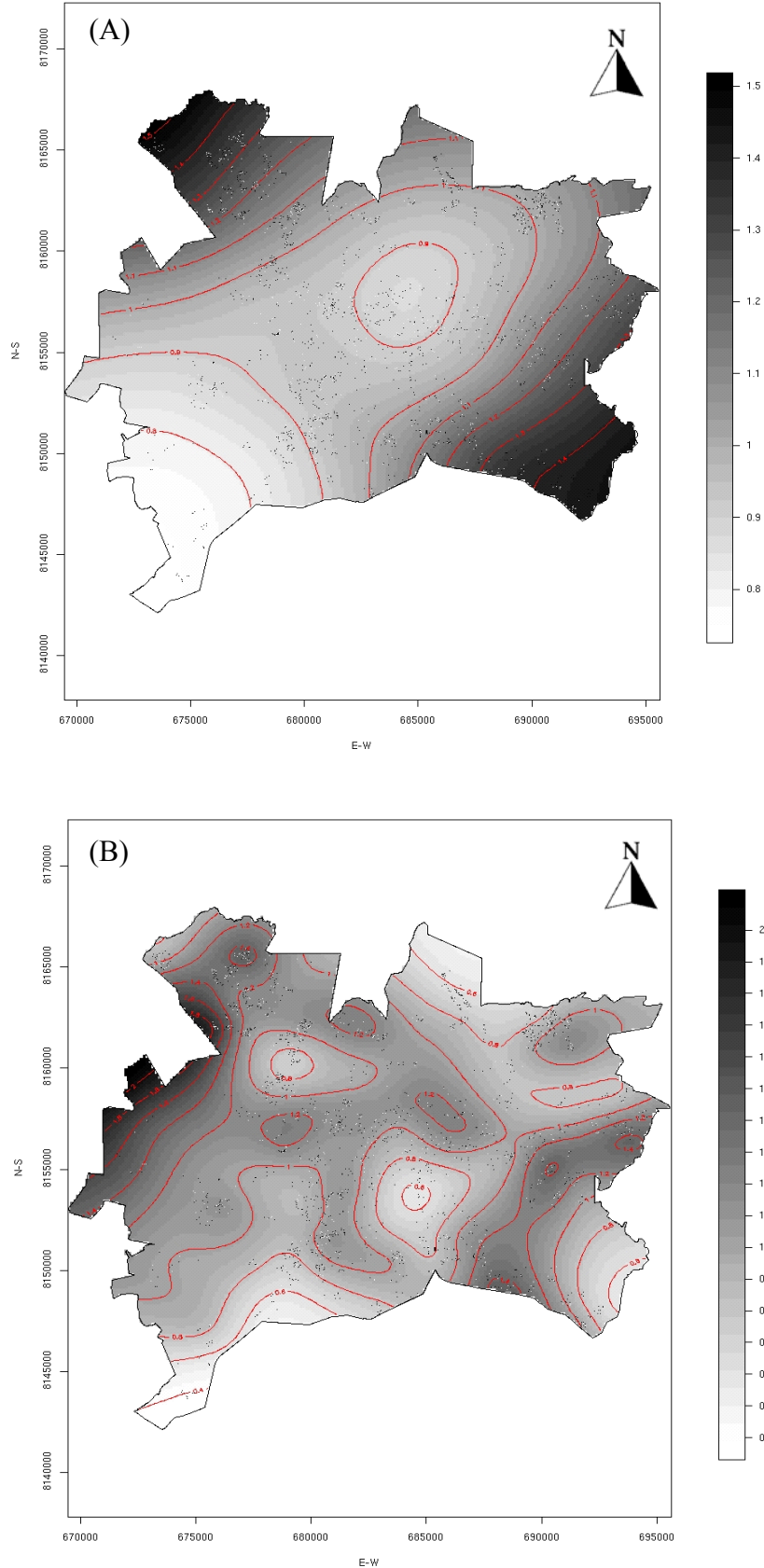
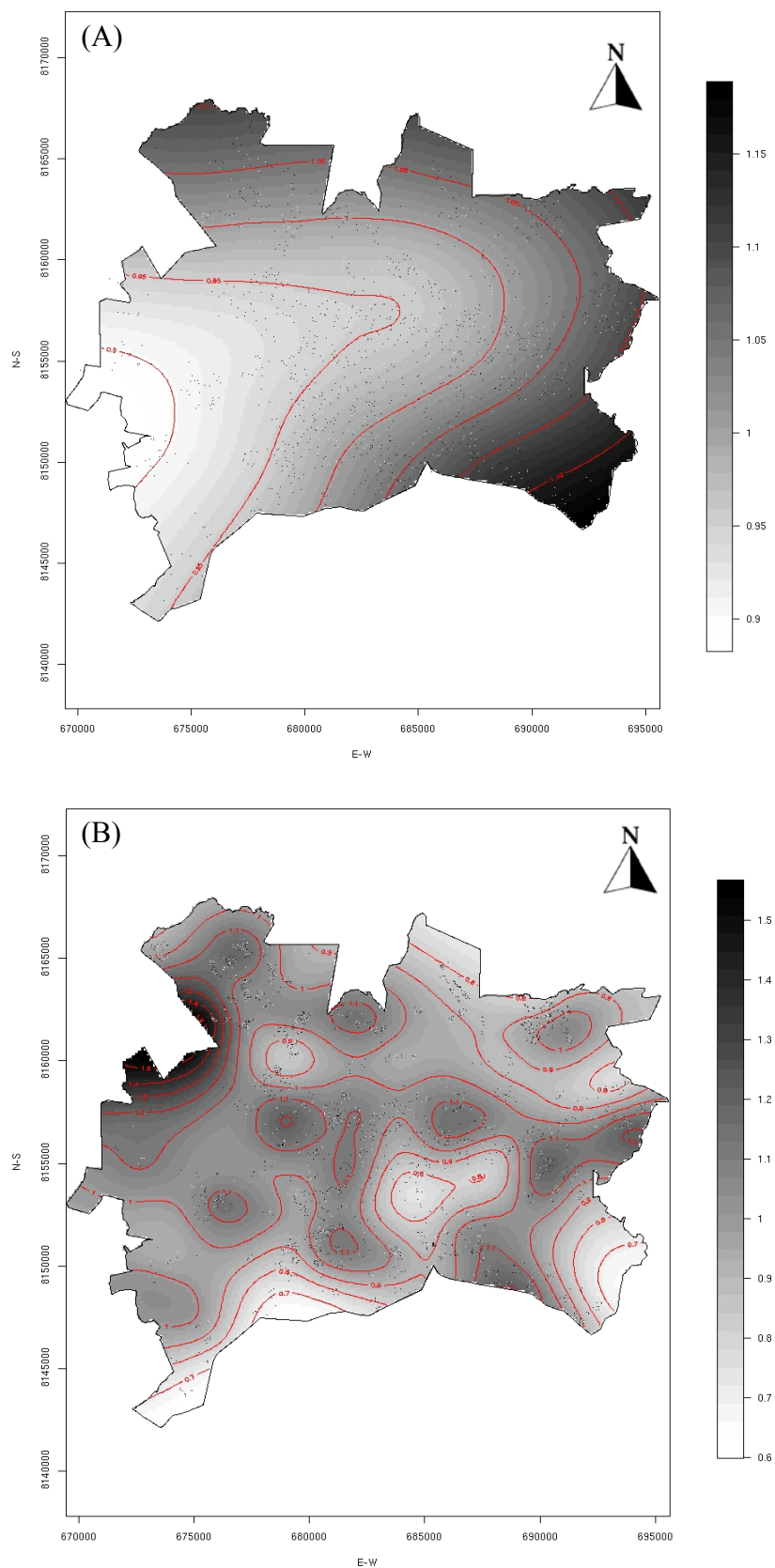


Figure 2. Adjusted odds ratio for covariates: age group, sex and education using the GAM model. (A) 2001 serosurvey; (B) 2002 serosurvey. Both surveys were conducted in the city of Goiania, Central Brazil.



## **Anexos**

```

R Console Page 1
R version 2.4.0 (2006-10-03)
Copyright (C) 2006 The R Foundation for Statistical Computing
ISBN 3-900051-07-0
R é um software livre e vem sem GARANTIA ALGUMA.
Você pode redistribuí-lo sob certas circunstâncias.
Digite 'license()' ou 'licence()' para detalhes de distribuição.
R é um projeto colaborativo com muitos contribuidores.
Digite 'contributors()' para obter mais informações e
'citation()' para saber como citar o R ou pacotes do R em publicações.
Digite 'demo()' para demonstrações, 'help()' para o sistema on-line de
ajuda,
ou 'help.start()' para abrir o sistema de ajuda em HTML no seu
navegador.
Digite 'q()' para sair do R.
> require(foreign)
Carregando pacotes exigidos: foreign
[1] TRUE
>
>
> inq <- read.spss("inql2.sav")
Erro em read.spss("inql2.sav") : unable to open file
> names(inq)
Erro em names(inq) : objeto "inq" não encontrado
> inq <- read.spss("inql2.sav")
> names(inq)
[1] "ID" "PK" "IDADE" "SEXO" "RESULTAD" "X_COORD"
[7] "Y_COORD" "INQ" "TDEN" "CDEN" "FETARIA" "INST"
> library(mgcv)
This is mgcv 1.3-19
> mk<-
gam(RESULTAD~INQ+SEXO+FETARIA+TDEN+CDEN+INST+s(inq$X_COORD,inq$Y_COORD
, bs="tp"), family
=binomial, data=inq)
> or.glm.bn <- function(x, ic=0.95)
+ {
+ expcoefbn<-exp(x$coeff)
+ sdbeta <- sqrt(diag(summary(x)$cov.scaled))
+ inf <- exp(x$coeff - 1.96 * sdbeta)
+ sup <- exp(x$coeff + 1.96 * sdbeta)
+ estimativas <- data.frame(Coef = x$coeff, SD = sdbeta,Exp =
expcoefbn, Int.Inf = inf,
Int.Sup = sup)[-1, ]
+ teste <- round(estimativas, 3)
+ x <- teste
+ tabela <- cbind(Coeficientes=x$Coef, "Erro Padrão"=x$SD, OR=x$Exp,
"Inf"=x$Int.Inf, S
up=x$Int.Sup)
+ dimnames(tabela)[[1]]<-dimnames(x)[[1]]
+ ylim <- range(tabela[,4],tabela[,5])
+ plot(tabela[,3], ylim=ylim, pch = 19, xlab = '', ylab = "OR", axes =
F)
+ box()
+ axis(2)
+ n <- length(tabela[,3])
+ axis(1, at=1:n, labels = dimnames(tabela)[[1]], las = 3, cex.axis =
.8)
+ points(tabela[,4], pch = 24)
+ points(tabela[,5], pch = 25)
+ segments(1:n,tabela[,4],1:n,tabela[,5])
+ abline(h=1)
+ round(tabela,4)
+ }
> or.glm.bn(mk)
Coeficientes Erro Padrão OR Inf
INQ 0.299 0.073 1.349 1.168
SEXOFeminino -0.020 0.073 0.980 0.849
FETARIA15 a 49 0.827 0.202 2.287 1.538
FETARIA50 + 1.108 0.208 3.028 2.014
TDENSim 1.672 0.135 5.323 4.084

```



```

CDENSim 0.150 0.125 1.162 0.909
INST2° grau 0.367 0.143 1.444 1.091
INST1° grau 0.609 0.137 1.838 1.404
INSTAnalfabeto 1.002 0.189 2.724 1.881
s(inq$X_COORD,inq$Y_COORD).1 0.423 0.142 1.526 1.155
s(inq$X_COORD,inq$Y_COORD).2 0.483 0.219 1.620 1.054
s(inq$X_COORD,inq$Y_COORD).3 0.873 0.488 2.394 0.920
s(inq$X_COORD,inq$Y_COORD).4 0.166 0.092 1.181 0.986

```

### Variáveis Ficha Domiciliar

Variável	Descrição	Código	Descrição do Código
<b>NO</b>	Número de identificação	1 a 3064	
<b>PK</b>			
<b>PKEXATO</b>			
<b>X_POS</b>			
<b>Y_POS</b>			

<b>CHAVE</b>			
<b>SETID</b>	Setor e Distrito Censitário juntos		
<b>DC</b>	Distrito Censitário		
<b>SC</b>	Setor Censitário		
<b>MACROREG</b>	Macroregião		
<b>NOME</b>	Nome do entrevistado		
<b>END</b>	Endereço do entrevistado		
<b>BAIRRO</b>	Bairro		
<b>QD</b>	Quadra		
<b>FONE</b>	Telefone do entrevistado		
<b>LOTE</b>	Lote		
<b>CEP</b>	CEP		
<b>IDADE</b>	Idade em anos		
<b>SEXO</b>	Sexo	1 2	Masculino Feminino
<b>INSTR</b>	Instrução do chefe de família	1 2 3 4 9	Analfabeto 1º Grau 2º Grau Superior Não Sabe
<b>CASAP</b>	Casa própria	1 2 9	Sim Não Outros
<b>TMOR</b>	Tempo de moradia em meses	1 720 999	Menor tempo Maior tempo Não sabe
<b>NCOM</b>	Número de cômodos fechados, fora banheiro.	1 20 99	Menor número Maior número Não sabe
<b>NMORA</b>	Número de moradores permanentes no domicílio	1 22 99	Menor número Maior número Não sabe
<b>TADEN</b>	Ta com dengue	1 2 9	Sim Não Não sabe
<b>TDEN</b>	Teve dengue	1 2 9	Sim Não Não sabe
<b>Variável</b>	Descrição	<b>Código</b>	<b>Descrição do Código</b>
<b>NDEN</b>	Vezeas que já teve dengue	0 3 88 99	Menor número Maior número Sem informação Não sabe
<b>MUN1</b>	Município em que teve dengue		
<b>ANO1</b>	Ano em que teve dengue	1981 2002	Menor ano Maior ano
<b>MUN2</b>	Município em que teve dengue		
<b>ANO2</b>	Ano em que teve dengue	1992	Menor ano

		2002	Maior ano
<b>FAMA</b>	Vacinado contra Febre Amarela	1 2 9	Sim Não Não sabe
<b>DV</b>	Data vacinação	DD/MM/AA	dia/mês/ano
<b>IFAMA</b>	Origem da informação	1 2	Carteira de Vacinação Verbal
<b>CDEN</b>	Houve casos de dengue entre os residentes da casa	1 2 9	Sim Não Não sabe
<b>QCAS</b>	Se sim no CDEN, quantos casos.	88	Não sabe
<b>VDEN</b>	Caso de dengue nos vizinhos	1 2 9	Sim Não Não sabe
<b>CONC</b>	Concorda em doar amostra de sangue	1 2	Sim Não
<b>SCOL</b>	Sangue coletado	1 2	Sim Não
<b>DCOL</b>	Data da coleta	DD/MM/AA	dia/mês/ano
<b>IGFINAL</b>	Resultado da sorologia da amostra	1 2 3	Positivo Negativo Indeterminado
<b>MACROREG2</b>			