

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara

Diego Kashiura

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DENGUE NO BRASIL ENTRE 2010 E 2015

Araraquara

2016

Diego Kashiura

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DENGUE NO BRASIL ENTRE 2010 E 2015

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas, da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
para obtenção do grau de Farmacêutico-
Bioquímico.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Mondini

Araraquara

2016

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à minha família, que sempre esteve ao meu lado e me apoiou em minhas decisões, me ajudando sempre a conquistar os meus sonhos. Dedico também a todos os meus companheiros Unespianos, presenças essenciais na jornada que passei em Araraquara.

Dedico especialmente à República Intrometeu, dos mais veteranos aos mais jovens, que foram a minha família desde o meu primeiro dia em Araraquara. Aos amigos da Turma 82, sobretudo aos queridos “Farra Farma”, por todas as histórias e parceria nos momentos alegres e difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao professor, orientador e amigo Adriano Mondini, por todos os ensinamentos, oportunidades, conversas, dedicação e, principalmente, por toda a confiança que depositou em mim durante todo o nosso trabalho conjunto.

À equipe do Laboratório de Saúde Pública da FCFAR, que desenvolvem trabalhos brilhantes e me ajudaram no desenvolvimento deste projeto.

Aos amigos Danilo Moreira, Débora Bernardes, Nicole Cibella, Helena Uchina, Alice Haddad e Jade Presente, que me ajudaram em momentos de crise e com quem compartilho histórias incríveis.

Ao Johnny Martins, por todo o apoio durante os meus últimos anos de faculdade.

À equipe Evidências, que me acolheu como estagiário e me apresentou um novo lado da ciência, colaborando grandiosamente para o meu desenvolvimento.

Lista de Ilustrações

Figura 1: PRISMA *Flow* - Identificação, seleção e classificação de trabalhos

Lista de Tabelas

Tabela 1: Estudos classificados na Dimensão Individual

Tabela 2: Conclusões dos estudos classificados na Dimensão Individual

Tabela 3: Estudos classificados na Dimensão Socioambiental

Tabela 4: Conclusões dos estudos classificados na Dimensão Socioambiental

Tabela 5: Estudos classificados na Dimensão Sistema de Saúde

Tabela 6: Conclusões dos estudos classificados na Dimensão Sistema de Saúde

Tabela 7: Estudos classificados em Impacto Econômico

Tabela 8: Conclusões dos Estudos de Impacto Econômico

Lista de Abreviaturas e Siglas

OPAS: Organização Pan-americana de Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

DALY: *Disability Adjusted Life Years*

Sumário

Resumo	9
Introdução	11
Desenvolvimento	16
Objetivos	16
Objetivo Geral	16
Objetivos Específicos.....	16
Metodologia	17
Estratégia de Busca	17
Critérios de Inclusão	17
Critérios de Exclusão	18
Seleção dos Artigos e Análise dos Dados	18
Resultados	20
Dimensão Individual	22
Dimensão Socioambiental.....	25
Dimensão Sistema de Saúde	28
Impacto Econômico.....	32
Conclusão	40

Discussão	35
Contextualização.....	40
Referências Bibliográficas	42

Resumo

Aproximadamente 390 milhões de pessoas são infectadas anualmente pelo dengue. No Brasil, apenas no primeiro semestre de 2016, foram notificados 1.399.480 casos prováveis de dengue. O controle do *Aedes aegypti* é a principal medida de manejo do dengue. Para que ele seja feito de maneira eficaz, é necessário conhecer as características do vetor e da doença como um todo, de forma que estratégias e políticas de controle e prevenção possam ser estruturadas de acordo com as particularidades locais. Características individuais da população, os fatores climáticos e ambientais, a estrutura urbana, determinantes sociais e as ações do sistema de saúde são determinantes do impacto causado pela dispersão do dengue por todo o Brasil. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de determinar o perfil epidemiológico de dengue no Brasil entre os anos de 2010 e 2015, levando em consideração os aspectos individuais, socioambientais e do sistema de saúde, além do impacto econômico causado pela doença no país neste período. As buscas nas bases MEDLINE e LILACS retornaram um total de 1256 publicações, das quais 37 foram selecionadas para compor a presente revisão. Sete artigos foram classificados na dimensão individual, treze na socioambiental, onze na sistema de saúde e seis na categoria de impacto econômico. Na dimensão individual, pode-se notar que as principais tendências de pesquisa são em relação às particularidades da infecção em cada grupo, como maior incidência de mortalidade e alterações laboratoriais. Na dimensão socioambiental, as análises geoespaciais representaram geograficamente as ocorrências do dengue a fim de compreender quais fatores locais influenciam na sua epidemiologia. Na dimensão sistema de saúde, as principais descobertas centram-se nos desafios no controle do dengue no Brasil e na efetividade das intervenções realizadas localmente, a fim de se compreender melhor quais são os pontos críticos que devem ser alvos de ações e analisar a possibilidade de aplicação de práticas efetivas de uma região a outras com características similares. Na dimensão impacto econômico,

foram detectados estudos de custos e custo-efetividade relacionados à doença e às intervenções. Para atingir o objetivo do presente estudo, que era determinar o perfil epidemiológico de dengue no Brasil, foi utilizada uma ampla abordagem de busca, para incluir o maior número de dados possíveis sobre a realidade epidemiológica da doença. Apesar da heterogeneidade dos resultados obtidos, pode-se detectar as principais tendências de pesquisa na área para embasar o desenvolvimento de novos estudos e de políticas de controle.

Introdução

Estima-se que 390 milhões de pessoas são infectadas anualmente pelo dengue, sendo que 96 milhões manifestam sintomas clínicos e necessitam de hospitalização. Casos de dengue são conhecidos no Brasil desde 1845, quando a primeira epidemia foi reportada no estado do Rio de Janeiro. Após o programa de erradicação da febre amarela coordenado pela *Organização Panamericana de Saúde* (OPAS), o Brasil foi considerado livre do *Aedes aegypti* de 1955 até 1967. Desde a sua reintrodução no país, o dengue tem se tornado um dos principais problemas de saúde pública nacionais (BHATT et. al, 2013; LIU, Y., LIU, J., CHENG, 2016).

A infecção pelo vírus DENV pode ser assintomática ou sintomática, com possibilidade de agravamento e óbito. Há três quadros clínicos distintos que podem ocorrer ao longo da infecção: febril, crítico e de recuperação. A fase febril é inicial e abrupta e pode durar de dois a sete dias, geralmente em torno de 40°C. Está associada à cefaleia, adinamia, mialgia, artralgia e dor retro-orbital. Exantema, anorexia, náusea, vômitos e diarreia também podem estar presentes. Grande parte dos pacientes se recupera gradativamente a partir desta fase. A fase crítica acontece em alguns pacientes e começa a partir do retrocesso da febre, entre o terceiro e o sétimo dia. Ela é marcada pelo aparecimento dos sinais de alarme, cuja principal origem está relacionada ao aumento da permeabilidade vascular. São eles: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos, hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia maior do que dois centímetros abaixo do rebordo costal, sangramento de mucosa, letargia e/ou irritabilidade e aumento progressivo do hematócrito. O agravamento da doença pode causar choque, que ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido por extravazamento e pode induzir o paciente a óbito em um período de 12 a 24 horas. Em alguns casos pode ocorrer hemorragia grave, não necessariamente ligada ao choque e disfunções graves de órgãos. Nos

pacientes que chegaram à fase crítica, a fase de recuperação é a terceira e final e consiste na melhora clínica progressiva causada pela reabsorção gradual do conteúdo perdido. Alguns pacientes podem apresentar *rash* cutâneo acompanhado ou não de prurido generalizado. Além disso, nesta fase o paciente encontra-se mais susceptível à infecções bacterianas (MELO, COELHO E FRUTUOSO, 2016).

A doença é causada pelo vírus Dengue (DENV), pertencente ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae*. Há quatro sorotipos distintos de DENV (DENV 1-4) identificados e associados à infecção nas áreas urbanas no Brasil. A chegada de um sorotipo em uma região onde ele ainda não havia sido detectado é uma das principais causas de epidemia, uma vez que encontra uma população suscetível ao vírus recém introduzido. Apesar de acreditar-se que a imunidade gerada após a infecção é sorotipo-dependente, em circunstâncias específicas já foi relatada a reinfecção por um mesmo sorotipo, o que impõe uma barreira adicional no controle e prevenção de epidemias. Os vetores de transmissão do DENV em humanos são mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente as espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, os quais adquirem o vírus após se alimentarem em humanos infectados ou por transmissão vertical (FORSHEY et al., 2016; LE GOFF, G. et al., 2007; LIU, Y., LIU J., CHENG, 2016).

A transmissão de dengue é altamente influenciada por fatores climáticos e ambientais que determinam a reprodução e o desenvolvimento dos vetores. Observou-se, por exemplo, que estações e regiões quentes e úmidas criam ambientes favoráveis ao *Aedes*. Portanto, os índices de pluviosidade, temperatura e umidade estão diretamente relacionados à epidemiologia da doença. Além disso, fatores sociais como a estrutura urbana e o nível de instrução da população sobre o dengue também são determinantes, uma vez que a sua precariedade agrava as consequências trazidas pela exposição aos riscos ambientais (DA ROCHA et al., 2015; KIKUTI et al., 2015).

Devido à elevada quantidade de fatores que influenciam a epidemiologia do dengue, para que possam ser elaboradas estratégias efetivas de controle é necessário entender a sua ocorrência e o seu comportamento em regiões específicas. Para isto, a notificação dos casos é uma ferramenta chave. Desde 2014, o Brasil passou a utilizar a nova classificação de dengue que a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem utilizando desde 2009. O dengue apresenta-se como uma doença única, dinâmica e sistêmica, a qual pode evoluir para o desaparecimento dos sintomas ou agravar-se. Antes que ocorra o agravamento, é possível detectar sinais que, previamente tratados, podem prevenir gravidade e mortalidade (MELO, COELHO e FRUTUOSO, 2016; Organização Mundial da Saúde, 2009).

Apesar de as notificações dos casos suspeitos de dengue serem realizadas prospectivamente, a sua classificação é realizada de maneira retrospectiva, após o fechamento dos casos, e deve ser realizada com base nas informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas do paciente. Um caso suspeito de dengue deve ser notificado caso o paciente viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área com transmissão do dengue e apresente febre associada a pelo menos dois sintomas de fase febril e prova do laço positiva, em um período de dois a sete dias. Caso após a defervescência, haja a detecção de pelo menos um sinal de alarme, o paciente é considerado suspeito de dengue com sinais de alarme. Se houver ocorrência de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão, o caso é classificado como suspeita de dengue grave. Um caso suspeito é considerado confirmado apenas após o diagnóstico laboratorial realizado por sorologia IgM, NS1 teste rápido ou ELISA, isolamento viral, PCR ou imuno-histoquímica. Em regiões epidêmicas, a confirmação pode ser realizada através de critérios clínico-epidemiológicos (MELO, COELHO e FRUTUOSO, 2016).

A notificação de casos suspeitos de dengue é precária ao redor do mundo. Em 2010, a OMS registrou 2.2 milhões de casos, mas modelos matemáticos estimam que a magnitude da transmissão tenha ultrapassado os 96 milhões de casos. O Brasil é o país que mais notifica casos de dengue no mundo. No entanto, pouco se sabe sobre o real número de casos não notificados. Um estudo realizado por Silva e colaboradores (2016), estimou que, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2011, a cada caso de dengue notificado no Brasil, outros 12 ocorreram; esse número aumentava para 17 casos não notificados em períodos de baixa transmissão. A carência de informações precisas sobre a epidemiologia de dengue impede a elaboração de estratégias mais efetivas e a priorização de políticas de controle do *Aedes* (SILVA et al., 2016).

No primeiro semestre de 2016, foram notificados 1.399.480 casos prováveis de dengue no Brasil, sendo que as regiões Sudeste e Centro-Oeste apresentaram as maiores taxas de incidência. Dos casos confirmados, 639 foram classificados como graves e 6.253 apresentaram sinais de alarme, o que demonstra uma significativa redução em relação ao índice de agravamento no mesmo período do ano anterior. Além disso, de todas as amostras coletadas e analisadas por isolamento viral, 89,7% foram positivas para o sorotipo DENV 1, o qual mantém-se predominante assim como no ano anterior (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2016).

A OMS estabeleceu uma estratégia global de controle do dengue para o período de 2012 a 2020. Os três objetivos definidos foram diminuir a mortalidade por dengue em pelo menos 50%, a morbidade em pelo menos 25% e estimar o verdadeiro impacto da doença até 2015. Os elementos técnicos para alcançar tais objetivos foram diagnóstico e administração de caso, vigilância integrada e preparo para lidar com epidemias, controle sustentável do vetor e pesquisa (Organização Mundial de Saúde, 2012).

O combate ao *Aedes aegypti* é uma das medidas de maior eficácia no controle do dengue. A OMS recomenda a realização da administração integrada do vetor como indicador para a tomada de decisão, visando o uso sustentável de recursos. Para isto, devem ser considerados cinco elementos: 1) Mobilização social e legal – envolvimento de organizações, agências e sociedades civis na elaboração de políticas públicas e aplicação de intervenções; 2) Colaboração interna no setor de saúde e entre os setores – consideração das limitações do setor público e privado e fortalecer a comunicação entre os líderes de opinião de diferentes áreas; 3) Ações integradas no controle da doença – conciliação de métodos de controle químicos e não químicos, ligação com medidas de controle de outras doenças para promover o uso otimizado de recursos; 4) Tomada de decisão baseada em evidências – adaptação das estratégias para a realidade local, de acordo com os dados epidemiológicos, de monitoramento e eficácia; e 5) Capacitação – desenvolvimento da infraestrutura, dos recursos humanos e financeiros necessários para a construção de uma boa política de controle (Organização Mundial de Saúde, 2009).

O controle do vetor pode ser realizado através de uma abordagem ambiental, com estratégias como a melhora do abastecimento e armazenamento de água, o uso de *containers* à prova de mosquito para o armazenamento de água, saneamento básico adequado e limpeza e infraestrutura urbana. O controle químico é feito pelo uso de inseticidas larvais ou adultos como uma estratégia de controle complementar e seus esquemas de aplicação, cuidados e ciclos são particulares a cada inseticida. Neste caso, deve-se atentar à segurança da população e ambiente, bem ao desenvolvimento de resistência (Organização Mundial de Saúde, 2009).

Para que seja realizado um controle efetivo do vetor e, conseqüentemente, do DENV, é essencial conhecer as características e o impacto por eles causado, com o objetivo de embasar a tomada de decisão na elaboração de estratégias e políticas de controle e prevenção. Por este

motivo, o presente estudo levantou e analisou os dados disponíveis na literatura sobre a dinâmica do dengue nas dimensões individual, socioambiental e sistema de saúde.

Desenvolvimento

Objetivos

Objetivo Geral

Traçar o perfil epidemiológico do dengue no Brasil no período de setembro de 2010 a agosto de 2015, levando em consideração aspectos individuais, socioambientais e as ações do sistema de saúde.

Objetivos Específicos

- Identificar a influência de características pessoais da população na epidemia do dengue;
- Identificar a influência dos determinantes estruturais da posição social da população atingida na epidemia;
- Identificar falhas e necessidades das informações disponíveis sobre a epidemia até o presente momento;
- Avaliar a eficiência dos atuais programas de prevenção, diagnóstico e tratamento do dengue no Sistema Único de Saúde;
- Levantar as principais barreiras no combate à epidemia;
- Mensurar o impacto econômico causado pela epidemia no país;

- Propor soluções para o aprimoramento das atuais políticas públicas relacionadas ao dengue.

Metodologia

Estratégia de Busca

Foi realizada uma revisão sistemática dos artigos publicados em duas bases de dados *online*, o MEDLINE/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e o LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>). As duas bases foram selecionadas devido à quantidade de artigos disponíveis na área e sua relevância. O uso da base Scielo foi desconsiderado devido ao grande número de duplicatas quando comparada à abrangência do PubMed.

Posto que o interesse da pesquisa é o perfil epidemiológico do dengue no Brasil entre 2010 e 2015, os determinantes individuais, sociais, ambientais e o impacto socioeconômico causados pela doença, a seguinte estratégia foi adotada: foram utilizadas três palavras-chave, conectadas por AND, com o intuito de limitar os resultados dentro dos nossos interesses. As duas primeiras palavras foram sempre “dengue” e “Brazil”, sendo que a terceira variou entre “epidemiology”, “outbreak”, “determinants”, “policy”, “surveillance”, “health system”, “control”, “financing” e “cost”.

CrITÉrios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os documentos publicados que se adequassem aos critérios de inclusão: 1) Publicação *online*, nas bases de dados PubMed ou LILACS; 2) Período de estudo entre setembro de 2010 e agosto de 2015, totalizando cinco anos-dengue. Foram

selecionados os meses de setembro e agosto por serem os que geralmente apresentam as menores taxas de incidência durante o ano, o que permite uma representação adequada do desenvolvimento sazonal da incidência em um período de doze meses (MONDINI et al., 2005); 3) Idioma do documento Inglês, Espanhol ou Português; e 4) Estudos ou revisões que analisem, descrevam ou notifiquem a ocorrência de dengue no Brasil e se enquadrem nas dimensões individuais, socioambientais ou do sistema de saúde.

Crítérios de Exclusão

Foram desconsiderados os trabalhos que: 1) Apresentaram desacordo com as palavras-chave às quais foram relacionados; 2) Não se alinharam ao tema da pesquisa; 3) Apresentaram estudos relativos a períodos anteriores ou posteriores ao estabelecido; e 4) Não apresentaram dados brasileiros.

Seleção dos Artigos e Análise dos Dados

As referências dos trabalhos resultantes da busca nas bases de dados *online* foram salvas em uma biblioteca do Mendeley[®]. As duplicatas foram excluídas e procedeu-se a leitura dos títulos e então dos resumos para detectar potenciais trabalhos relevantes para a metanálise. Posteriormente, os trabalhos foram inteiramente lidos para confirmar seu propósito, método de pesquisa e sua relevância. Os trabalhos que se adequaram aos critérios de inclusão foram, então, divididos de acordo com dimensão da abordagem. A metodologia de análise e seleção das publicações encontradas foi definida de acordo com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009).

A metodologia de síntese e análise dos dados levantados foi baseada no método utilizado por Carabali e colaboradores (CARABALI et al., 2015). Os trabalhos selecionados foram agrupados em três dimensões:

1) Individual: inclui características inerentes à população infectada e sua influência na epidemiologia do dengue, como gênero, faixa etária, etnia, comorbidades, educação sobre o dengue e tipo de infecção (primária ou secundária);

2) Socioambiental: analisa a influência dos determinantes estruturais da posição social da população atingida, sendo renda, escolaridade, inserção no mercado de trabalho e classe social alguns dos indicadores (SOLAR; IRWIN, 2010). Analisa também a influência ambiental de fatores como clima e pluviosidade, de acordo com localização geográfica da população em estudo;

3) Sistema de saúde: abrange informações sobre a disponibilidade de serviços diagnósticos e de tratamento, campanhas de prevenção, políticas públicas, acesso da população aos serviços, qualidade dos serviços prestados e ao impacto econômico causado pelo dengue no período. Dentro desta dimensão foi também analisado o impacto econômico gerado pela epidemia do dengue. Para tanto, as publicações que se encaixaram neste critério foram distribuídas em três subcategorias: a) Custo direto da epidemia; b) Custo das intervenções; e c) Custo-benefício das intervenções (STAHL et al., 2013).

Os trabalhos foram categorizados e reunidos em tabelas contendo cada uma das três dimensões, os autores, anos de publicação e principais conclusões-

Resultados

Foram encontradas 2804 publicações através da busca nas bases de dados *online*. Após a retirada das duplicatas, 1256 publicações tiveram os títulos, data de publicação e local do estudo analisados. 1020 publicações foram excluídas por não terem sido publicadas entre setembro de 2010 e agosto de 2015 ou por não analisarem dados brasileiros. As 236 publicações restantes foram selecionadas para a avaliação dos resumos. 193 publicações foram excluídas, sendo que delas, 80 não apresentavam dados sobre dengue e 113 não representavam o perfil epidemiológico de dengue, conforme estabelecido nos critérios de inclusão. Finalmente, 43 publicações foram selecionadas para a avaliação completa dos artigos. Dos artigos selecionados, 10 foram alocados para a dimensão individual, 16 para a dimensão socioambiental, 11 para a dimensão sistema de saúde e 6 para a categoria de impacto econômico.

Após a leitura completa dos artigos, três publicações foram excluídas da dimensão individual por não relatarem parâmetros específicos individuais relacionados à epidemiologia do dengue (PAIXÃO et al., 2015; GONÇALVES et al., 2012; WAKIMOTO et al., 2015). Três publicações foram excluídas da dimensão sócioambiental por não relacionarem a ocorrência de casos de dengue com os fatores abrangidos por esta categoria (ARENAS et al., 2012; HARLEY; VIENNET, 2014; MEDEIROS et al., 2011).

Trinta e sete trabalhos foram incluídos na presente revisão sistemática, sendo 7 classificados na dimensão individual, 13 na dimensão socioambiental, 11 na dimensão sistema de saúde e 6 na categoria de impacto econômico.

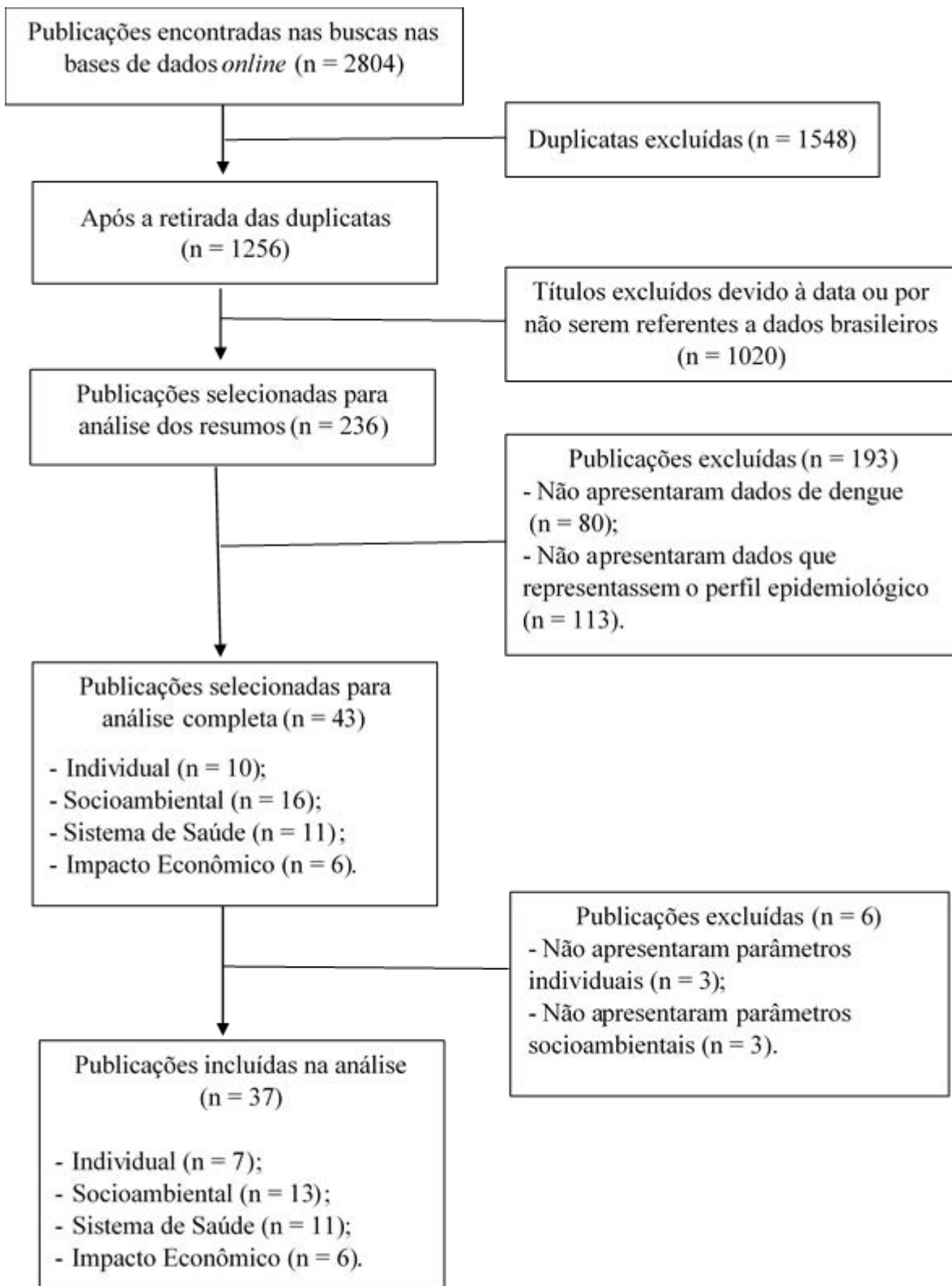


Figura 1 – PRISMA Flow - Identificação, seleção e classificação de trabalhos

Dimensão Individual

Sete trabalhos, publicados entre os anos de 2011 e 2016 foram classificados na dimensão individual, de acordo com os critérios utilizados para a inclusão do artigo. Os principais achados de cada estudo estão organizadas na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos classificados na Dimensão Individual

Publicações	Título	Tipo de Estudo
SANTOS; CABRAL; AUGUSTO, 2011	Conhecimento, atitude e prática sobre dengue, seu vetor e ações de controle em uma comunidade urbana no Nordeste	Estudo observacional
GONÇALVES et al., 2012	Dengue em Urataí, GO: conhecimentos, percepções da população e condições sanitárias de suas residências	Estudo Observacional
DE SOUZA et al., 2013	Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue	Estudo observacional
MBAH et al., 2014	Country- and age-specific optimal allocation of dengue vaccines	Estudo determinístico comportamental
PUCCIONI-SOHLER; ROSADAS; CABRAL-CASTRO, 2013	Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice	Revisão
AMÂNCIO et al., 2014	Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil	Estudo observacional
BRAGA et al., 2016	Prospective birth cohort in a hyperendemic dengue area in Northeast Brazil: methods and preliminary results	Estudo observacional

As principais conclusões dos estudos classificados na dimensão individual estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Conclusões dos estudos classificados na Dimensão Individual

Publicações	Principais Conclusões
SANTOS; CABRAL; AUGUSTO, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Informações conhecidas pela população: transmissão via picada de mosquito, aumento da incidência na estação chuvosa, vetor de hábito diurno e reprodução em água limpa; • Informações não conhecidas: sintomas indicativos de agravamento, cuidados preventivos e possíveis riscos apresentados pelos inseticidas.
GONÇALVES et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> • A população local reconhece a enfermidade como grave e considera-se bem informada; • Principais fatores de risco: lixo na rua e em terrenos abandonados, acúmulo de lixo nas residências e recipientes propícios ao estoque de água.
DE SOUZA et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalência maior na faixa etária de 10 a 19 anos; • Prevalência de manifestações hemorrágicas maior em adultos; • Prevalência de alterações laboratoriais (leucopenia e trombocitopenia) maior em adultos.
MBAH et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência de dengue hemorrágica maior em adultos; • O perfil epidemiológico no Brasil está em transição, com aumento da incidência em crianças.
PUCCIONI-SOHLER; ROSADAS; CABRAL- CASTRO, 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações neurológicas causadas pelo DENV se manifestam de dois a trinta dias após o aparecimento de febre; • Associação do DENV com casos de encefalite, encefalopatia e acidente vascular cerebral.
AMÂNCIO et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Maior incidência de sorotipo ascendente na faixa etária de 15 a 19 anos; • Maior ocorrência de fatalidade em indivíduos acima de 50 anos.
BRAGA et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Co-circulação dos quatro sorotipos em Recife entre os anos de 2011 e 2012; • Recém-nascidos podem apresentar imunidade inata contra o DENV I

Os estudos de Amâncio *et al.* (2014) e de Souza *et al.* (2013) demonstraram que a prevalência de dengue no Brasil foi maior em mulheres do que em homens e principalmente em

jovens adultos de meia idade, sendo a maioria de 15 a 19 anos. A prevalência das manifestações hemorrágicas do dengue também foi maior em adultos, enquanto a mortalidade foi mais comuns em indivíduos acima dos 50 anos. Entre os principais sintomas retratados em adultos destacam-se cefaleia, mialgia, artralgia, dor retro-orbital e dor abdominal. As alterações laboratoriais foram mais comuns em adultos, sendo leucopenia e trombocitopenia as manifestações mais frequentes. Entre as crianças, houve maior prevalência de vômito e aparecimento de petéquias (AMÂNCIO et al., 2014; DE SOUZA et al., 2013).

Considerando as características individuais da doença, Mbah e colaboradores (2013) propuseram que a criação de um programa de vacinação eficiente para o dengue deveria ser focado em adultos de 18 a 34 anos, devido ao atual perfil epidemiológico. Entretanto, devido ao estado de transição deste perfil, sugeriu-se atenção especial ao crescimento da incidência em crianças (NDEFFO MBAH et al., 2014).

Apenas Braga e colaboradores (2016) abordaram a distribuição dos sorotipos do dengue, notificando a co-circulação dos quatro na cidade de Recife entre os anos de 2011 e 2012 (BRAGA et al., 2016).

De acordo a análise de Santos e colaboradores (2011) sobre o conhecimento da população de uma comunidade urbana da região Nordeste do Brasil sobre o dengue, constatou-se que 89% sabe que o dengue é um vírus transmitido por mosquito, 78% sabe que a incidência é maior na estação chuvosa e 71% sabe que o vetor possui hábito diurno, que a transmissão é realizada via picada e que a sua reprodução acontece principalmente em água limpa. Por outro lado, os sintomas indicativos de situações de agravamento, os cuidados necessários para a prevenção e os possíveis riscos apresentados pelos inseticidas ficaram entre as informações menos conhecidas. Os autores ainda levantaram que as atitudes de prevenção em domicílio são insatisfatórias e que a

principal fonte de informações sobre a doença é a televisão, seguida do rádio e da educação presencial através dos agentes de saúde (SANTOS; CABRAL; AUGUSTO, 2011).

Dimensão Socioambiental

Treze estudos encaixaram-se nos critérios da dimensão socioambiental após análise do conteúdo (Tabela 3).

Tabela 3: Estudos classificados na Dimensão Socioambiental

Publicações	Título	Tipo de Estudo
SOUZA; SILVA; SILVA, 2010	Associação entre a incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de <i>Aedes aegypti</i> , no Estado de Goiás	Estudo observacional
TEIXEIRA; COSTA; BARRETO, 2011	E o dengue continua desafiando e causando perplexidade	Report
VICENTE et al., 2013	Factors related to severe dengue during and epidemic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil, 2011	Estudo observacional
CAVALCANTE et al., 2013	Geospatial analysis: A study about dengue	Análise espacial
BARBOSA et al., 2014	Spatial distribution of the risk of dengue and the entomological indicators in Sumaré, State of São Paulo, Brazil	Análise espacial
BERTOLACCI-ROCHA et al., 2014	Introduction of the dengue virus type 4 in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil	Relato
REGIS et al., 2014	Characterization of the spatial and temporal dynamics of the dengue vector population established in urban areas of Fernando de Noronha, a Brazilian oceanic island	Análise espacial
ARAÚJO et al., 2015	São Paulo urban heat islands have a higher incidence of dengue than other urban areas	Análise espacial

AGUIAR et al., 2015	Carnival or football, is there a real risk for acquiring dengue fever in Brazil during holidays seasons?	Estudo observacional
DA ROCHA TARANTO et al., 2015	Dengue outbreaks in Divinópolis, South-Eastern Brazil and the geographic and climatic distribution of <i>Aedes albopictus</i> and <i>Aedes aegypti</i> in 2011-2012	Estudo experimental
KIKUTI et al., 2015	Spatial distribution of dengue in a Brazilian urban slam setting: role of socioeconomic gradient in disease risk	Análise espacial
COSTA et al., 2015	Surveillance of dengue vectors using spatio-temporal Bayesian modeling	Análise espacial
LIMA-CAMARA; URBINATTI; CHIARAVALLOTI- NETO, 2016	Encontro de <i>Aedes aegypti</i> em criadouro natural de área urbana, São Paulo, SP, Brasil	Relato

As principais conclusões dos estudos classificados na dimensão socioambiental estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Conclusões dos estudos classificados na Dimensão Socioambiental

Publicações	Principais Conclusões
SOUZA; SILVA; SILVA, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Correlação positiva entre o índice de infestação predial larvário, o número de casos de dengue e a pluviosidade.
TEIXEIRA; COSTA; BARRETO, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Introdução do DENV IV em 2010 agravou a epidemia. • Áreas com status socioeconômico mais baixo apresentam maior incidência;
VICENTE et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade de diagnósticos devido à dificuldade de acesso aos serviços de saúde;
CAVALCANTE et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> • O geoprocessamento é uma ferramenta eficaz para análise epidemiológica do dengue devido às suas características de transmissão.
BARBOSA et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • A adaptação do vetor ao ambiente urbano dificultou o controle; • A dispersão da epidemia é determinada pelo tamanho da população, o tempo de epidemia e as variações climáticas.

BERTOLACCI-ROCHA et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • O DENV IV foi introduzido no Mato Grosso do Sul durante uma epidemia devido à sua presença em países que possuem fronteira com o estado.
REGIS et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Forte correlação positiva entre a abundância de ovos de <i>Aedes aegypti</i> e épocas de elevada pluviosidade.
ARAUJO et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • A ocorrência de ilhas de calor em São Paulo está associada à maior incidência de dengue; • Aumento da incidência em áreas carentes de serviços básicos, habitação abaixo do padrão e construções inadequadas; • Aumento da incidência em áreas mais povoadas; • Aumento da incidência em áreas com menor cobertura vegetal.
AGUIAR et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do risco de infecção por DENV em épocas de alta pluviosidade e áreas com maior densidade demográfica.
DA ROCHA TARANTO et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Correlação positiva entre estações chuvosas e a coleta de ovos de <i>Aedes aegypti</i>.
KIKUTI et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Associação de áreas com menor status socioeconômico e maior incidência de dengue.
COSTA et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Vetor apresentou curto tempo de geração e forte adaptação a variações climáticas.
LIMA-CAMARA; URBINATTI; CHIARAVALLOTTI- NETO, 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Detecção de larvas de <i>Aedes aegypti</i> em criadouro natural em São Paulo.

O principal fator ambiental correlacionado positivamente com a incidência do dengue e a infestação dos vetores, em diferentes épocas e estados brasileiros, foi a elevada pluviosidade. Souza e colaboradores (2010) verificaram o aumento do índice de infestação larvário e do número de casos notificados de dengue entre os meses de janeiro e março, meses com maior pluviosidade, nos municípios do estado de Goiás. Regis e colaboradores (2014) confirmaram esta correlação através do índice de abundância de ovos em épocas chuvosas. Associada à elevada densidade demográfica, a pluviosidade influencia fortemente a oviposição. Segundo Taranto e

colaboradores (2015), fevereiro foi o mês maior coleta de ovos em Divinópolis (DA ROCHA TARANTO et al., 2015; DE SOUZA; DA SILVA; DA SILVA, 2010; REGIS et al., 2014).

Outros fatores favoráveis ao desenvolvimento dos vetores são as elevadas temperaturas, alta umidade, planejamento urbano falho, alta densidade demográfica, falta ou precarização de coleta de lixo e falhas no abastecimento de água (CAVALCANTE et al., 2013). Em uma análise mais profunda destes fatores, Araújo e colaboradores (2015) relacionaram a associação da elevada incidência do dengue com a ocorrência de ilhas de calor na cidade de São Paulo e confirmou que temperaturas acima de 28°C no solo são favoráveis para o desenvolvimento do vetor. Além disso, verificaram maior notificação de casos suspeitos em favelas e áreas com falta de serviços básicos, com habitações abaixo do padrão - sem abastecimento de água, coleta de lixo, coleta de esgoto ou com mais de duas pessoas por cômodo - e construções ilegais ou inadequadas em zonas de risco (ARAUJO et al., 2015).

A fragilidade socioeconômica da população também demonstrou-se um fator favorável ao desenvolvimento dos vetores e aumento do número de casos de dengue. O nível socioeconômico está relacionado principalmente ao risco de comorbidades e com dificuldades de acesso a serviços de saúde.

Dimensão Sistema de Saúde

Onze trabalhos foram agrupados na Dimensão Sistema de Saúde, incluindo estudos observacionais, clínicos e revisões sistemáticas (Tabela 5).

Tabela 5: Estudos classificados na Dimensão Sistema de Saúde

Publicações	Título	Tipo de Estudo
AMARASINGHE; MAHONEY, 2011	Estimating demand and supply of dengue vaccine in Brazil	Pesquisa Básica
COELHO, 2012	Challenges in the control of <i>Aedes aegypti</i>	Relato
SOUZA; BOULOS, 2012	Clinical experience in dengue: experience of specialized service	Estudo Observacional
DE CAVALCANTI et al., 2014	Evaluation of WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the State of Ceará, Brazil	Estudo Observacional
CANÇADO et al., 2014	Percepções de representantes de um comitê contra dengue nas ações de educação em saúde, Goiás, Brasil	Estudo Observacional
MACEDO et al., 2014	Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Disease Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro	Estudo Observacional
MACIEL-DE-FREITAS; VALLE, 2014	Challenges encountered using standard vector control measures for dengue in Boa Vista, Brazil	Relato de caso
OLIVEIRA et al., 2015	Entomological impact and social participation in dengue control: a cluster randomized trial em Fortaleza, Brazil	Estudo Clínico
DIAZ-QUIJANO, 2015	Dengue severity: a key determinant of underreporting	Relato de caso
GEORGE et al., 2015	Community-Effectiveness of Temphos for Dengue Vector Control: A Systematic Review	Revisão Sistemática
SILVA et al., 2016	Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil	Relato de caso

As principais conclusões dos estudos selecionados na dimensão sistema de saúde estão listados na Tabela 6.

Tabela 6: Conclusões dos estudos classificados na Dimensão Sistema de Saúde

Publicações	Principais Conclusões
AMARASINGHE; MAHONEY, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • A demanda de vacinação contra dengue pode ser priorizada por regiões: Nordeste, Norte, Centro-Oeste, Sudeste e Sul; • As duas opções de coorte para o programa de vacinação são de 0-14 anos ou de 0-39 anos.
COELHO, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Os principais desafios no controle do <i>Aedes aegypti</i> são o longo tempo de duração e a baixa sensibilidade do Programa Nacional de Controle de Vetores; • O uso de inseticidas para as formas larvais pode induzir à resistência; • Falhas no abastecimento e racionamento de água estão correlacionados ao aumento de presença do vetor.
SOUZA; BOULOS, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Pontos positivos do Centro de Referência da Dengue em Campo dos Goytacazes: centralização da informação e notificação, notificação rápida, vigilância epidemiológica contínua, diagnóstico rápido e preciso e monitoramento dos pacientes; • Barreiras no controle do vetor: baixo alinhamento ente os programas municipais, alta movimentação vetorial e estrutura dos centros urbanos.
DE CAVALCANTI et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • A classificação de 2009 da OMS para a gravidade dos casos de dengue aumentou a sensibilidade e facilitou a notificação.
CANÇADO et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Sugestões no aspecto educacional: formação de grupos de educação permanentes voltados para ações educativas; • Aspecto de gestão: fortalecimento da gestão e redução de custos; • Envolvimento da comunidade: responsabilização dos indivíduos para evitar a proliferação do vetor.
MACEDO et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Melhor sensibilidade do sistema de classificação de gravidade de casos de dengue após a reestruturação pela OMS em 2009.
MACIEL-DE- FREITAS; VALLE, 2014	<ul style="list-style-type: none"> • O desenvolvimento de resistência do vetor aos inseticidas pode ser rápido.
OLIVEIRA et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção social contendo workshops na comunidade, envolvimento da comunidade nas campanhas de limpeza, mobilização de estudantes e idosos e distribuição de materiais informativos apresentou maior efetividade do que o programa de prevenção padrão.

- | | |
|------------------------|--|
| DIAZ-QUIJANO,
2015 | • Casos de menor gravidade são menos reportados, mas representam grande parte do impacto econômico causado pelo dengue. |
| GEORGE et al.,
2015 | • A efetividade de um inseticida depende da qualidade da aplicação, da taxa de turnover de água, do tipo de água e dos fatores ambientais. |
| SILVA et al., 2016 | • Aproximadamente um em cada 20 casos de dengue é notificado. |
-

A vigilância epidemiológica é uma componente do Sistema Único de Saúde. Os principais desafios dessa componente é o controle do *Aedes aegypti*, analisado por Coelho (2012) e Souza e Boulos (2012). Inspeção residual longa e de baixa sensibilidade, uso de inseticidas para a fase larval, falhas no abastecimento de água, baixo alinhamento entre os programas municipais, alta movimentação vetorial e a estrutura dos centros urbanos são alguns dos gargalos para o controle do vetor. Segundo Cançado e colaboradores (2014), os aspectos educacionais, de gestão e de envolvimento da comunidade são as dimensões chave para o desenvolvimento de estratégias de controle mais eficazes (CANÇADO et al., 2014; COELHO, 2012; SOUZA; BOULOS, 2012).

Outra questão importante é o sistema nacional de notificação, que possui deficiências estruturais relacionadas à coleta dados epidemiológicos de dengue e ao tipo de diagnóstico utilizado para determinação de um caso. A falta de precisão constitui uma barreira na implantação de estratégias de controle, já que a magnitude das epidemias é, geralmente, subestimada. A revisão da classificação dos casos de dengue, realizada em 2009 pela OMS, foi considerada a chave para melhoria deste sistema a longo prazo (DIAZ-QUIJANO, 2015b; SILVA et al., 2016).

Foi incluído um ensaio clínico randomizado, realizado em Fortaleza entre 2012 e 2013. A intervenção consistiu em workshops, envolvimento da comunidade em campanhas de limpeza, cobertura de lixeiras, mobilização de estudantes e idosos e distribuição de materiais informativos. Os índice de Breteau e número de pupas por pessoa foram reduzidos em aproximadamente 50% após a intervenção na estação chuvosa seguinte (CAPRARA et al., 2015).

Impacto Econômico

Seis estudos foram agrupados na categoria de Impacto Econômico, sendo que um deles era um estudo epidemiológico de coorte e os demais abordaram análises de custos ou custo-efetividade (Tabela 7).

Tabela 7: Estudos classificados em Impacto Econômico

Publicações	Título	Tipo de Estudo
LUZ et al., 2011	Dengue vector control strategies in an urban setting: an economic modelling assessment	Análise de custo-efetividade
MASSAD; COUTINHO, 2011	The cost of dengue control	Análise de custo
MAHONEY et al., 2012	Cost of production of live attenuated dengue vaccines: A case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil	Análise de custo
DURHAM et al., 2013	Dengue dynamics and vaccine cost-effectiveness in Brazil	Análise de custo-efetividade
VIEIRA MACHADO et al., 2014	Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and the use of WHO guidelines	Análise de custo
MARTELLI et al., 2015	Economic impact of dengue: Multicenter study across four Brazilian regions	Estudo observacional

As principais conclusões dos estudos selecionados estão sumarizadas na Tabela 8.

Tabela 8: Conclusões dos Estudos de Impacto Econômico

Publicações	Principais Conclusões
LUZ et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Média anual de 227 DALYs perdidos por milhão de pessoas; • A aplicação de inseticidas larvais de alta eficiência é eficaz em até dois anos.
MASSAD; COUTINHO, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • O custo aproximado das áreas endêmicas no Brasil é de US\$ 2 bilhões; • As estratégias de controle do mosquito adulto são mais custo-efetivas.
MAHONEY et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> • A produção de 60 milhões de doses da vacina tetravalente por ano pode custar US\$0,20/dose em 10 doses ou US\$ 0,70/dose em dose única.
DURHAM et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> • A vacina tetravalente contra o DENV seria custo-efetiva após a cobertura de 70% da população.
VIEIRA MACHADO et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • As hospitalizações do setor privado custam em média US\$ 1003,50 por paciente e são hospitalizados mais pacientes sem sinais de alarme; • No setor público, as hospitalizações têm custo fixo de US\$ 135,40, que não refletem a realidade, e a maior parte é de pacientes com sinais de alarme.
MARTELLI et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • A epidemia de dengue no Brasil entre agosto de 2012 e setembro de 2013 custou US\$ 468 milhões / US\$ 1212 milhões com ajuste para casos não reportados; • O período endêmico de 2009 a 2013 custou US\$ 371 milhões / US\$ 1228 milhões com ajuste para casos não reportados.

Através de uma análise transversal associada a um micro-custeio, Vieira Machado e colaboradores (2014) avaliaram os custos médicos diretos das hospitalizações causadas pelas infecções do dengue no município de Dourados (MS) e comparou as diferenças entre o impacto do sistema público e do privado. No sistema público, as internações possuem um custo fixo por indicação, designado pela Autorização de Internação Hospitalar. Para dengue, o custo foi de US\$ 135,40 por internação em 2010. Por outro lado, no sistema privado não há esta categorização e o

custo médio por internação é de US\$ 1003,50. Estimou-se que, no ano de 2010, o custo total de hospitalizações causadas pelo dengue no município de Dourados foi de US\$ 210.084,30, o que corresponde a 2,5% do PIB per capita no período em questão (VIEIRA MACHADO et al., 2014).

O estudo de coorte desenvolvido por Martelli e colaboradores (2015) analisou o impacto econômico do dengue em seis cidades de quatro regiões diferentes do Brasil, entre 2009 e 2013. Os custos dos casos ambulatoriais e hospitalizações para os pacientes, despesas médicas, dias de trabalho perdidos, descontos nos salários dos pacientes e despesas com medicamentos foram considerados na análise. Estimou-se que o custo da epidemia foi de US\$ 468 milhões para os 2223 casos analisados e de US\$ 1,212 bilhão com o ajuste para casos não notificados. Para o período endêmico, os custos analisados e ajustados estimados foram de US\$371 milhões e US\$ 1228 milhões, respectivamente (MARTELLI et al., 2015).

Luz e colaboradores (2011) criaram um modelo de análise de custo-efetividade para avaliar 43 diferentes inseticidas utilizados no controle do *Aedes aegypti*. Foram considerados os custos das intervenções; o impacto causado pelo dengue foi mensurado em disability-adjusted life-years (DALYs) perdidos. Foram analisadas intervenções de controle do mosquito adulto e controle de larvas, estratificados em eficiência baixa, intermediária e alta. Apenas o uso de seis aplicações de inseticida para o controle de adultos atingiu a razão de custo-efetividade incremental de US\$1267 por DALY ganho, e se aproximou da classificação custo-efetiva, de acordo com os padrões da OMS (LUZ et al., 2011).

Dois estudos realizaram análises econômicas sobre a futura vacina para o controle das infecções por DENV. Mahoney e colaboradores estimaram (2012) que o custo da vacina tetravalente que está sendo desenvolvida pelo Instituto Butantã seria de US\$0,20 em 10 doses ou US\$0,70 em dose única, com base nos custos diretos e indiretos de produção e depreciação para a

produção de 60 milhões de doses por ano. Durham e colaboradores (2013), por sua vez, determinaram que a vacina para o dengue seria custo-efetiva custando até US\$237/DALY e custo-minimizada custando até US\$93/DALY (DURHAM et al., 2013; MAHONEY et al., 2012).

Discussão

A descrição dos resultados obtidos através desta revisão sistemática representa as principais áreas estudadas no período em questão. Frente à quantidade de estudos – foram sete trabalhos na dimensão individual, 13 na socioambiental, 11 em sistema de saúde e 6 em impacto econômico – percebe-se uma tendência de desenvolvimento às dimensões socioambiental e sistema de saúde; entretanto, o número de artigos ainda é insatisfatório para um período de cinco anos.

Na dimensão individual, pode-se notar que as principais tendências de pesquisa são em relação às particularidades da infecção em cada grupo, como maior incidência de mortalidade e alterações laboratoriais (AMÂNCIO et al., 2014; DE SOUZA et al., 2013). A disponibilidade destas informações fornece o embasamento necessário para o planejamento de intervenções específicas para cada grupo. A partir deste tipo de dado, é possível compreender melhor a dinâmica do dengue e conciliá-lo com estudos demográficos a fim de aumentar a efetividade das ações locais para cada grupo. Nesta dimensão, a maioria dos estudos são observacionais. Para análises epidemiológicas, estudos observacionais são evidências de grande força por representarem a realidade clínica de uma população, aumentando a precisão dos resultados e o conhecimento sobre o comportamento da epidemia na ocasião (SONG; CHUNG, 2010).

Seis análises espaciais foram incluídas na dimensão socioambiental. Este tipo de estudo busca localizar geograficamente as ocorrências do dengue a fim de compreender quais fatores locais influenciam na sua epidemiologia. Aliadas a estudos observacionais e ao desenvolvimento de tecnologias de geoprocessamento, as análises espaciais podem impactar o planejamento de ações de controle locais. A localização de fatores de risco climáticos, geográficos, socioeconômicos e educacionais serve como estratégia para priorização e especificação de intervenções mais efetivas, de acordo com as necessidades de cada região (ANSANELI; LARA; PORTO, 2013).

O estudo realizado por Wijayanti e colaboradores, por exemplo, relaciona os casos de dengue ocorridos na Indonésia entre os anos de 2010 e 2013 com os fatores de risco ambientais e socioeconômicos aos quais porções específicas da população foram expostas. A análise desta correlação permitiu a conclusão de que os fatores facilidade de acesso a serviços de saúde e altas temperaturas noturnas eram dois determinantes-chave na incidência de dengue na província analisada. Com estes dados em mãos, é possível criar estratégias específicas de controle para esta área (WIJAYANTI et al., 2016).

Na dimensão sistema de saúde, as principais descobertas centram-se nos desafios no controle do dengue no Brasil e na efetividade das intervenções realizadas localmente, a fim de se compreender melhor quais são os pontos críticos que devem ser alvos de ações e analisar a possibilidade de aplicação de práticas efetivas de uma região a outras com características similares. Percebe-se que, através dos relatos dos autores, as falhas no processo de notificação e a dificuldade de coleta de dados sobre o dengue no Brasil constituem a maior barreira da pesquisa na área (DE CAVALCANTI et al., 2014; MACEDO et al., 2014; SOUZA; BOULOS, 2012).

Na dimensão impacto econômico, foram encontrados apenas dois estudos de custo-efetividade no âmbito dengue no Brasil. Luz *et al.* avaliou intervenções para o controle do vetor e Durham *et al.* as vacinas então em fase de desenvolvimento no país. As análises de custo-efetividade são ferramentas utilizadas pelas principais agências regulatórias do mundo para guiar a tomada de decisão de incorporação de novas tecnologias e planejamento de políticas públicas. A realização de futuros estudos nesta área permitirá que diferentes intervenções sejam comparadas e que seus resultados sejam utilizados como fortes argumentos para a sua aplicação na realidade brasileira. Entretanto, para que análises econômicas possam ser realizadas com sucesso e precisão, é crucial a disponibilidade de dados que reflitam os custos e resultados das intervenções já empregadas e também das inovações (DURHAM *et al.*, 2013; LUZ *et al.*, 2011).

Uma grande oportunidade para uma melhor compreensão do impacto econômico causado pelo DENV no Brasil é a realização de um estudo de impacto da morbidade, sob perspectiva dos sistemas público e privado, que levante os custos médicos diretos, indiretos e não-médicos causados pela infecção em um determinado período. Com estes dados em mãos, é possível visualizar a realidade e planejar ações futuras levando em consideração aspectos clínicos e econômicos. Contudo, mais uma vez a barreira da carência de dados epidemiológicos e a falha de notificações, pode enviesar e impedir o desenvolvimento de um modelo fidedigno.

Shepard e colaboradores (2016) publicaram uma estimativa do impacto econômico do dengue no mundo. A incidência de dengue foi estimada em 141 países através da combinação entre os dados sobre a probabilidade de infecção, a densidade demográfica e os casos reportados, com ajuste para a falta de notificação. Uma vez estimada a população atingida, foram também mensurados os custos diretos e indiretos relacionados ao manejo dos casos. Finalmente, o impacto econômico foi medido através da combinação entre o número de casos e o custo por

caso. Para o ano de 2013, foram estimados 58,4 milhões de casos de dengue em 141 países, sendo 10,5 milhões de casos hospitalizados, 28,1 milhões ambulatoriais e 19,7 milhões fora do sistema de saúde. O custo global médio estimado por caso foi de US\$ 70,10 para casos hospitalares, US\$ 51,16 para casos ambulatoriais e US\$ 12,94 para casos fora do sistema de saúde. A estimativa de custo do dengue para o ano de 2013 considerando 141 países foi de US\$ 8,9 bilhões, o que corresponde a US\$ 1,56 per capita. Como foi utilizado no estudo de Shepard, os métodos de extrapolação são uma alternativa para performar análises econômicas mais abrangentes; entretanto, deve-se sempre levar em consideração as limitações consequentes do seu uso (SHEPARD et al., 2016).

O Panamá, Porto Rico, Nicarágua e Tailândia são países que possuem estudos estimando o impacto de dengue no país. Em 2015, o México entrou para a lista com o estudo econômico realizado por Undurraga e colaboradores. Nesta publicação, foram analisados os anos de 2010 e 2011 através da correlação de dados epidemiológicos e econômicos. A revisão da literatura permitiu estimar que o país tivesse aproximadamente 139.000 casos de dengue sintomáticos e 119 fatais anualmente. Considerando os custos de vigilância e tratamento da doença, estimou-se o impacto econômico anual para US\$ 170 milhões. Além disso, analisou-se também o impacto do dengue na qualidade de vida da população, através dos *disability-adjusted life years* (DALYs), que incluem sequelas, co-morbidades, impacto no turismo e no sistema de saúde. O impacto anual na população mexicana foi estimado para 65 DALYs (UNDURRAGA et al., 2015).

Exemplos internacionais como os estudos de Shepard e Undurraga reúnem evidências sobre o impacto do dengue em um país sob diferentes perspectivas. A realização de um estudo completo no Brasil pode trazer informações ainda não exploradas e guiar a tomada de decisão das

próximas estratégias de controle do dengue. Um primeiro passo para o desenvolvimento desta pesquisa é o levantamento dos dados existentes na literatura através de revisões sistemáticas.

Revisões sistemáticas são as evidências de maior força utilizadas para a tomada de decisão em saúde. Dos 37 estudos analisados nesta revisão, apenas um era uma revisão sistemática, o que representa uma potencial carência no entendimento do dengue. Revisões sistemáticas contendo ou não meta-análises podem reunir evidências que embasem o desenvolvimento de políticas públicas, intervenções profiláticas e de tratamento e ações de controle do *Aedes aegypti*. Para que estas revisões sejam realizadas adequadamente, é necessário que as estratégias e critérios utilizados para o levantamento de estudos seja rígida e avalie a qualidade das referências incluídas.

O objetivo de uma revisão sistemática é detectar de maneira estruturada as publicações disponíveis na literatura sobre um determinado assunto, permitindo assim a avaliação e síntese das evidências disponíveis sobre a área de interesse (MEYER, 2009). Para atingir o objetivo do presente estudo, que era determinar o perfil epidemiológico de dengue no Brasil, foi utilizada uma ampla abordagem de busca, para incluir o maior número de dados possíveis sobre a realidade epidemiológica da doença. Pela heterogeneidade dos critérios de seleção, não foi possível realizar a meta-análise dos resultados, posto que foram heterogêneos, mesmo dentro das dimensões estabelecidas. Ainda com esta limitação, o presente estudo relata as características mais conhecidas e estabelecidas sobre a epidemiologia de dengue no Brasil e abre oportunidades para que próximos estudos sejam desenvolvidos em áreas mais sensíveis e pouco exploradas, como o impacto clínico e econômico da doença no país.

Conclusão

A presente revisão sistemática demonstrou que ainda é necessário o desenvolvimento de estudos de maior impacto, como revisões sistemáticas, sobre o perfil epidemiológico de dengue no Brasil. O maior entendimento de parâmetros individuais, socioambientais e do sistema de saúde poderá embasar uma melhor tomada de decisão no desenvolvimento de estratégias de controle do dengue. Com base nos resultados apresentados, pode-se concluir que um grande ambiente a ser explorado pela pesquisa no país é na efetividade das estratégias utilizadas a nível local, levando em consideração as características da população e da região impactadas, permitindo assim adaptá-las a diferentes contextos.

Contextualização

O desenvolvimento do presente trabalho de conclusão de curso permitiu o aprofundamento na área de saúde pública e fortaleceu na prática a visão holística e multifatorial sobre um grande e atual problema de saúde brasileiro. O planejamento de uma revisão sistemática envolve o desenvolvimento de um racional que permite responder à pergunta inicial da pesquisa. Para que esta pergunta seja bem respondida, é crucial conhecer as bases de dados, entender sua utilização, estabelecer quais critérios irão ou não ser relevantes para que se chegue às conclusões almeçadas e garantir que o nível de evidência encontrado seja de alta qualidade. A execução desenvolve a capacidade analítica do investigador, que avalia criticamente cada um dos estudos encontrados, a fim de verificar sua qualidade e aplicabilidade para a pesquisa em questão. Finalmente, a compreensão e análise conjunta dos resultados é realizada para aplicar as conclusões ao desenvolvimento da ciência e da saúde.

A oportunidade de desenvolver uma revisão sistemática ainda como graduando é bastante relevante para meu futuro como pesquisador, posto que este modelo de estudo consiste em reunir trabalhos que agreguem forte evidência científica. Além disso, a realização de uma revisão com o tema central do grupo de pesquisa contribuiu para a criação de um ambiente crítico e de discussão sobre o assunto entre graduandos, pós-graduandos e docentes, o que contribuiu para a maior interação entre os trabalhos realizados pelo grupo.

Referências Bibliográficas

AGUIAR, M. et al. Carnival or football, is there a real risk for acquiring dengue fever in Brazil during holidays seasons? **Scientific Reports**, v. 5, p. 8462, 16 fev. 2015.

AMÂNCIO, F. F. et al. Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil. **Journal of Infection and Public Health**, v. 7, n. 6, p. 547–552, 2014.

AMARASINGHE, A.; MAHONEY, R. T. Estimating potential demand and supply of dengue vaccine in Brazil. **Human Vaccines**, v. 7, n. 7, p. 776–780, 2011.

ANSANELI, L.; LARA, N.; PORTO, B. Geographical information system (GIS) as a new tool to evaluate epidemiology based on spatial analysis and clinical outcomes in acromegaly. **Pituitary**, 18(1):8-15, 2013.

ARAÚJO, R. V. et al. São Paulo urban heat islands have a higher incidence of dengue than other urban areas. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 146–155, 2015.

ARENAS, C. J. V. et al. The burden of dengue: Jundiaí, Brazil - January 2010. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 4, p. 477–480, 2012.

BARBOSA, G. L. et al. Spatial Distribution of the Risk of Dengue and the Entomological Indicators in Sumaré, State of São Paulo, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 5, 2014.

BERTOLACCI-ROCHA, L. G. et al. Introduction of the dengue virus type 4 in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 30, n. 8, p. 1789–1792, 2014.

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

BRAGA, C. et al. Prospective birth cohort in a hyperendemic dengue area in Northeast Brazil: methods and preliminary results. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. 1–11, 2016.

CANÇADO, M. S. M. et al. Perceptions of representatives of a committee against dengue in the health education actions, Goiás, Brazil. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. spe2, p. 94–99, 2014.

CAPRARA, A. et al. Entomological impact and social participation in dengue control: a cluster randomized trial in Fortaleza, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 2, p. 99–105, 1 fev. 2015.

CARABALI, M. et al. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. **BMC infectious diseases**, v. 15, p. 301, 2015.

CAVALCANTE, M. P. R. et al. Geospatial analysis: A study about dengue. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 4, p. 360–368, 2013.

COELHO, G. E. Challenges in the control of *Aedes aegypti*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54 Suppl 1, p. S13–4, out. 2012.

COSTA, A. C. et al. Surveillance of dengue vectors using spatio-temporal Bayesian modeling. **BMC medical informatics and decision making**, v. 15, n. 1, p. 93, 2015.

DA ROCHA TARANTO, M. F. et al. Dengue outbreaks in Divinópolis, south-eastern Brazil and the geographic and climatic distribution of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in 2011-2012. **Tropical Medicine and International Health**, v. 20, n. 1, p. 77–88, 2015.

DE CAVALCANTI, L. P. G. et al. Evaluation of the WHO classification of dengue disease severity during an epidemic in 2011 in the state of Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 1, p. 93–98, 2014.

DIAZ-QUIJANO, F. A. Dengue severity: a key determinant of underreporting. **Tropical Medicine & International Health**, v. 20, n. 10, p. 1403–1403, out. 2015b.

DURHAM, D. P. et al. Dengue dynamics and vaccine cost-effectiveness in Brazil. **Vaccine**, v. 31, n. 37, p. 3957–3961, ago. 2013.

FORSHEY, B. M. et al. Incomplete Protection against Dengue Virus Type 2 Re-infection in Peru. **PLOS Neglected Tropical Diseases** p. 1–17, 2016.

GEORGE, L. et al. Community-Effectiveness of Temephos for Dengue Vector Control: A Systematic Literature Review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. e0004006, 15 set. 2015.

GONÇALVES, C.G. et al. Dengue em Urutaí , GO : conhecimentos , percepções da população e condições sanitárias de suas residências. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. v.37, p. 36–43, 2012.

HARLEY, D.; VIENNET, E. Football fans and fevers: Dengue and the World Cup in Brazil. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 7, p. 543–544, 2014.

KIKUTI, M. et al. Spatial Distribution of Dengue in a Brazilian Urban Slum Setting: Role of Socioeconomic Gradient in Disease Risk. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003937, 21 jul. 2015.

LE GOFF, G. et al. Natural vertical transmission of dengue viruses by *Aedes aegypti* in Bolivia. **Parasite**, n. 18(3): 277-280, May, 2007.

LIMA-CAMARA, T. N.; URBINATTI, P. R.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Finding *Aedes aegypti* in a natural breeding site in an urban zone, Sao Paulo, Southeastern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, p. 3, 2016.

LIU, Y.; LIU, J.; CHENG, G. Vaccines and immunization strategies for dengue prevention. **Nature Emerging Microbes & Infections**, v. 8, n. 7, p. e77–6, 2016.

LUZ, P. M. et al. Dengue vector control strategies in an urban setting: an economic modelling assessment. **The Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1673–1680, maio 2011.

MACEDO, G. A. et al. Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e96314, 28 abr. 2014.

MACIEL-DE-FREITAS, R.; VALLE, D. Challenges encountered using standard vector control measures for dengue in Boa Vista, Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 92, n. 9, p. 685–689, 1 set. 2014.

MAHONEY, R. T. et al. Cost of production of live attenuated dengue vaccines: A case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4892–4896, jul. 2012.

MARTELLI, C. M. T. et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. e0004042, 24 set. 2015.

MASSAD, E.; COUTINHO, F. A. B. The cost of dengue control. **The Lancet**, v. 377, n. 9778, p. 1630–1631, 2011.

MBAH, M. L. et al. Country- and age-specific optimal allocation of dengue vaccines. **Journal of Theoretical Biology**, v. 342, p. 15–22, 2014.

MEDEIROS, L. C. C. et al. Modeling the Dynamic Transmission of Dengue Fever: Investigating Disease Persistence. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 1, p. e942, 11 jan. 2011.

MELO, C.; COELHO, G.; FRUTUOSO, L. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Ministério da Saúde. 2016.

MEYER, P. Guidelines for writing a Review Article. Zurich-Basel Plant Science Center, p. 1–10, 2009.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264–9, W64, ago. 2009.

MONDINI, A. et al. Spatial analysis of dengue transmission in a medium-sized city in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 444–451, jun. 2005.

OLIVEIRA, W. et al. Entomological impact and social participation in dengue control: a cluster randomized trial in Fortaleza, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene**, p. 99–105, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Treatment, prevention and control global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. 2012.

PAIXÃO, E. S. et al. Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 399–405, 2015.

PUCCIONI-SOHLER, M.; ROSADAS, C.; CABRAL-CASTRO, M. J. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 71, n. 9B, p. 667–671, set. 2013.

REGIS, L. N. et al. Characterization of the spatial and temporal dynamics of the dengue vector population established in urban areas of Fernando de Noronha, a Brazilian oceanic island. **Acta Tropica**, v. 137, p. 80–87, set. 2014.

SANTOS, S. L.; CABRAL, A. C. S. P.; AUGUSTO, L. G. S. Conhecimento, atitude e prática sobre dengue, seu vetor e ações de controle em uma comunidade urbana do Nordeste. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 1319–1330, 2011.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico. v. 47, n. 31, p. 1–10, 2016.

SHEPARD, D. S. et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 8, p. 935–941, 10 out. 2016.

SILVA, M. M. O. et al. Accuracy of Dengue Reporting by National Surveillance System, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 336–339, fev. 2016.

SOLAR, O.; IRWIN, A. A Conceptual Framework for Action on the Social Determinants of Health. *Organização Mundial da Saúde*, p. 79, 2010.

SONG, J. W.; CHUNG, K. C. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 126, n. 6, p. 2234–2242, dez. 2010.

SOUZA, L. J.; BOULOS, M. Clinical experience in dengue: experience of specialized service. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54 Suppl 1, p. S7–9, out. 2012.

SOUZA, L. J. et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 27–31, 2013.

SOUZA, S. S.; SILVA, I. G.; SILVA, H. H. G. Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 152–155, 2010.

STAHL, H. C. et al. Cost of dengue outbreaks: literature review and country case studies. **BMC public health**, v. 13, p. 1048, 2013.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; BARRETO, M. L. E o dengue continua desafiando e causando perplexidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 5, p. 828–828, 2011.

UNDURRAGA, E. A. et al. Economic and disease burden of dengue in Mexico. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003547, mar. 2015.

VICENTE, C. R. et al. Factors related to severe dengue during an epidemic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil, 2011. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 5, p. 629–632, 2013.

VIEIRA-MACHADO, A. A. et al. Direct Costs of Dengue Hospitalization in Brazil: Public and Private Health Care Systems and Use of WHO Guidelines. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, 2014.

WAKIMOTO, M. D. et al. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 13, n. 12, p. 1441–1456, dez. 2015.

WIJAYANTI, S. P. M. et al. The Importance of Socio-Economic Versus Environmental Risk Factors for Reported Dengue Cases in Java, Indonesia. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 9, p. e0004964, set. 2016.

Dados Finais

12 de dezembro de 2016.

Diego Kashiura

De acordo,

Adriano Mondini