

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUSTAVO ARAÚJO DE ALMEIDA

REINFECÇÃO POR DENGUE: ESTUDO RETROSPECTIVO EM 30 MUNICÍPIOS  
DO PARANÁ, BRASIL.

CURITIBA

2023



GUSTAVO ARAÚJO DE ALMEIDA

REINFECÇÃO POR DENGUE: ESTUDO RETROSPECTIVO EM 30 MUNICÍPIOS  
DO PARANÁ, BRASIL.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Siqueira de Carvalho  
Co-orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Karin Regina Luhm.

CURITIBA

2023

A447 Almeida, Gustavo Araújo de  
Reinfecção por dengue: estudo retrospectivo em 30 municípios do Paraná, Brasil. [recurso eletrônico] / Gustavo Araújo de Almeida. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Siqueira de Carvalho  
Coorientadora: Profa. Dra. Karin Regina Luhm

1. Dengue. 2. Reinfecção. 3. Incidência. 4. Prevalência.  
5. Estudos de coorte. I. Carvalho, Denise Siqueira de. II. Luhm, Karin Regina. III. Programa Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -  
40001016103P7

**ATA Nº09/2023**

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE EM SAÚDE COLETIVA**

No dia doze de junho de dois mil e vinte e três às 14:00 horas, na sala Sala do Programa de Mestrado em Saúde Coletiva - 3o. andar, Rua Padre Camargo 280, 3o. andar., foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação do mestrando **GUSTAVO ARAUJO DE ALMEIDA**, intitulada: **REINFECÇÃO POR DENGUE: ESTUDO RETROSPECTIVO EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ, BRASIL**, sob orientação da Profa. Dra. DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARA CRISTINA RIPOLI MEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ), MAGDA CLARA VIEIRA DA COSTA RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 12 de Junho de 2023.

Assinatura Eletrônica

28/06/2023 11:22:35.0

DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

28/06/2023 12:55:18.0

MARA CRISTINA RIPOLI MEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

28/06/2023 10:47:38.0

MAGDA CLARA VIEIRA DA COSTA RIBEIRO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -  
40001016103P7

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GUSTAVO ARAUJO DE ALMEIDA** intitulada: **REINFECÇÃO POR DENGUE: ESTUDO RETROSPECTIVO EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ, BRASIL**, sob orientação da Profa. Dra. DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 12 de Junho de 2023.

Assinatura Eletrônica

28/06/2023 11:22:35.0

DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

28/06/2023 12:55:18.0

MARA CRISTINA RIPOLI MEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

28/06/2023 10:47:38.0

MAGDA CLARA VIEIRA DA COSTA RIBEIRO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

RUA PADRE CAMARGO 280. 3º ANDAR - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-240 - Tel: (41) 3360-7271 - E-mail: mestradoscotivaufr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 294885

**Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 294885**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Grande Arquiteto do Universo, que é Deus, pela oportunidade oferecida da vida, pela saúde, pela família e pela disposição na busca de conhecimento.

Agradeço à Tatiana Q. R. de Almeida, minha esposa e melhor amiga, pela compreensão, ajuda, incentivo e suporte nessa passagem.

Agradeço ao meu filho Luís Gustavo R. de Almeida, pela companhia, reconhecimento e educação adquirida dentro das leis do Estado em que a Providência o colocou, motivo de muito orgulho para nós.

Agradeço à Prof. Dra. Denise Siqueira de Carvalho por todo o auxílio e oportunidades que me ofereceu durante essa jornada. Sou muito grato por ter confiado e aberto as portas para a docência na UFPR, por ter permitido trabalhar em projetos internacionais e pela compreensão nos momentos difíceis.

Agradeço à Prof. Dra Karin Regina Luhm pela parceria, apoio e ensinamentos durante esse período de estudo.

Agradeço ao meu pai, Jair Ferreira de Almeida, também professor e exemplo de retidão de toda a vida.

Agradeço minha mãe Igleide Araújo de Almeida pelos cuidados da infância à vida adulta.

Agradeço meu melhor amigo Ferdinando da Colina Apache pelos momentos de alegria, atenção e carinho durante a vida.

Agradeço à minha família maçônica pelo apoio e incentivo ao trabalho de desbastar, esquadrear e polir a pedra bruta através do conhecimento.

## **EPIGRAFE**

“Os pássaros devem experimentar a mesma sensação, quando distendem suas longas asas e seu voo fecha o céu... Ninguém, antes de mim, fizera igual.”

Alberto Santos Dumont

## RESUMO

A dengue é uma arbovirose, causada por vários sorotipos cuja imunidade não é heteróloga e pode gerar complicações, mais frequentes na segunda infecção. Os objetivos deste estudo foi realizar uma revisão integrativa dos estudos a respeito da temática e analisar a taxa de incidência de infecção e reinfeção por dengue, em um estudo de coorte retrospectivo, dos indivíduos notificados nascidos a partir de 2001 em 30 municípios do Paraná. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pessoas notificadas para a dengue na população nascida a partir de 2001 no Estado do Paraná. Os dados foram coletados a partir de 2001. Os resultados mostraram que dentre 76.880 pessoas obtivemos: (59,20%) sem dengue, (38,67%) com 1 episódio, (1,33%) com dois episódios e apenas 1 pessoa experimentou 4 episódios. Observa-se semelhança no comportamento das taxas de incidência no período total do estudo e no período a partir do surgimento do primeiro caso da doença no município. Ocorre maior concentração de casos de reinfeção na faixa etária entre 5 e 9 anos. Masculino (51,81%); feminino (48,19%). Brancos (72,77%), pardos (15,62%) e pretos (3,04%). População mais afetada possui formação entre a 5ª e 8ª série incompleta do ensino fundamental (11,57%). Observa-se o quadro de dengue como o mais prevalente independente do episódio em que ocorra. A dengue com sinais de alarme prevalece no 2º episódio da doença e a dengue grave no 3º episódio. Verifica-se associação positiva com os sintomas mialgia, cefaleia, exantema, dor nas costas, artrite, artralgia, petéquias, leucopenia, prova do laço e dor retro orbital. Observa-se uma prevalência nos exames IgM, NS1 e PCR nas confirmações laboratoriais. Os três métodos em conjunto, participaram de 97,88% dos diagnósticos das infecções descartadas, 98,27% dos casos do 1º episódio, 99,14% dos casos do 2º episódio e de 100% dos casos do 3º episódio. Nota-se a ausência da circulação do DENV-3. DENV-2 (48,43%), DENV-1 (44,91%) e DENV-4 (6,67%). As comorbidades mais prevalentes na população de estudo foram a hipertensão, diabetes e doenças hematológicas. A maioria das hospitalizações ocorrem no primeiro (2,9%) e segundo episódio de infecção (3,2%) enquanto a maioria dos óbitos acontecem no primeiro episódio de dengue (0,02%). A hospitalização ocorre principalmente nos casos de dengue grave e dengue com sinais de alarme. Dos óbitos pela comorbidade, 71,43% deles ocorreram em casos

de dengue grave e 28,57% em casos de dengue clássica. Os resultados apontam que ocorre corroboração com dados da literatura em estudos individualizados a respeito da reinfecção assim como no traçado do perfil epidemiológico da população afetada no estado do Paraná.

**Descritores:** Dengue, Reinfecção, Reações cruzadas, Incidência, Prevalência, Revisão, Coorte.

## **ABSTRACT**

Dengue is an arbovirus, caused by several serotypes whose immunity is not heterologous and can cause complications, more frequent in the second infection. The general objective of this study was to analyze the incidence rate of dengue infection and reinfection, in a retrospective cohort study, of notified individuals born from 2001 onwards in 30 municipalities in Paraná. This is a retrospective cohort study of people notified of dengue in the population born from 2001 onwards in the State of Paraná. Data were collected from 2001 onwards. The results showed that among 76,880 people we obtained: (59.20%) without dengue, (38.67%) with 1 episode, (1.33%) with 2 episodes and only 1 person experienced 4 episodes. There is a similarity in the behavior of the incidence rates in the total period of the study and in the period from the appearance of the first case of the disease in the municipality. There is a greater concentration of cases of reinfection in the age group between 5 and 9 years. Male (51.81%); female (48.19%). White (72.77%), brown (15.62%) and black (3.04%). The most affected population has incomplete education between the 5th and 8th grade of elementary school (11.57%). Dengue without warning signs is the most prevalent, regardless of the episode in which it occurs. Dengue with warning signs prevails in the 2nd episode of the disease and severe dengue in the 3rd episode. There is a positive association with the symptoms myalgia, headache, exanthema, back pain, arthritis, arthralgia, petechiae, leukopenia, roping test and retro orbital pain. There is a prevalence of IgM, NS1 and PCR tests in laboratory confirmations. The three methods together participated in 97.88% of the diagnoses of discarded infections, 98.27% of the 1st episode cases, 99.14% of the 2nd episode cases and 100% of the 3rd episode cases. Note the absence of DENV-3 circulation. DENV-2 (48.43%), DENV-1 (44.91%) and DENV-4 (6.67%). The most prevalent comorbidities in the study population were hypertension, diabetes and hematological diseases. Most hospitalizations occur in the first (2.9%) and second episodes of infection (3.2%) while most deaths occur in the first dengue episode (0.02%). Hospitalization occurs mainly in cases of severe dengue and dengue with warning signs. Of the deaths due to comorbidity, 71.43% of them occurred in cases of severe dengue and 28.57% in cases of classic dengue. The results indicate that there is corroboration with data from the literature in individual studies regarding reinfection,

as well as in tracing the epidemiological profile of the affected population in the state of Paraná.

**Descriptors:** dengue, reinfection, cross reactions, incidence, prevalence, review, cohort.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTADO DO PARANÁ: DIVISÃO POLÍTICA .....	21
FIGURA 2 – ESTADO DO PARANÁ: REGIONAIS DE SAÚDE.....	22
FIGURA 3 – NOVA CLASSIFICAÇÃO DA DENGUE .....	28
FIGURA 4 – EFEITO DOS ANTICORPOS TIPO ESPECÍFICOS E DOS ANTICORPOS DE REAÇÃO CRUZADA E O EFEITO ADE.....	34
FIGURA 5 – VACINAS ATUAIS .....	38
FIGURA 6 – SELEÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE NASCIDOS A PARTIR DE 2001 NOS 30 MUNICÍPIOS PARANAENSES .....	47
FIGURA 7 – SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS NOTIFICADOS NASCIDOS A PARTIR DE 2001 NOS 30 MUNICÍPIOS PARANAENSES SELECIONADOS PARA RECEBEREM A CAMPANHANHA VACINAL CONTRA A DENGUE ..	48
FIGURA 8 – FLUXO DE INCLUSÃO DE ARTIGOS A RESPEITO DA REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE .....	50

## LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 – COMPARAÇÃO ENTRE AS NOTIFICAÇÕES REALIZADAS E AS NOTIFICAÇÕES CONFIRMADAS NO PERÍODO 2001 – 2020 NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.....59
- GRÁFICO 2 – COMPARAÇÃO ENTRE AS TAXAS DE INCIDÊNCIA ACUMULADA NO PERÍODO DO ESTUDO (2001 – 2020) E A TAXA DE INCIDÊNCIA ACUMULADA A PARTIR DO SURGIMENTO DO PRIMEIRO CASO DA DOENÇA NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.  
.....62 e 63

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ESTUDOS ENCONTRADOS DE ACORDO COM O AUTOR PRINCIPAL, ANO, PARTICIPANTE, AMOSTRA, LOCALIZAÇÃO, QUESTÃO PRINCIPAL E CONCLUSÕES .....	52
QUADRO 2 – ESTUDOS ENCONTRADOS DE ACORDO COM O AUTOR PRINCIPAL, ANO, TIPO DE ESTUDO, MEDIDA DE FREQUÊNCIA, RESULTADOS E VALORES.....	55

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FLUXO DE INCLUSÃO DE ARTIGOS A RESPEITO DA REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE .....	51
TABELA 2 – NÚMERO TOTAL DE NOTIFICAÇÕES E RESPECTIVO NÚMERO DE PESSOAS COM INFECÇÕES E REINFECÇÕES NA POPULAÇÃO DE ESTUDO DURANTE O PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO (2001 A 2020). .....	57
TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS 76.880 PESSOAS NOTIFICADAS POR DENGUE ENTRE 2001 E 2020 EM PESSOAS NASCIDAS A PARTIR DE 2001 DISTRIBUÍDAS PELO ANO DE NOTIFICAÇÃO.....	58
TABELA 4 – ANO DA NOTIFICAÇÃO DOS PRIMEIROS CASOS DE DENGUE POR MUNICÍPIO, NÚMERO TOTAL DE NASCIDOS VIVOS NO PERÍODO E NÚMERO TOTAL DE NASCIDOS VIVOS A PARTIR DO ANO EM QUE SURTIRAM OS PRIMEIROS CASOS.....	59
TABELA 5 – TAXAS DE INCIDÊNCIA ACUMULADA NO PERÍODO TOTAL (2001 A 2020) E NO PERÍODO ESPECÍFICO COM NOTIFICAÇÃO DA DOENÇA NO MUNICÍPIO POR MUNICÍPIO REFERENTE À PRIMEIRA INFECÇÃO.....	61
TABELA 6 – NÚMERO DE EPISÓDIOS DE DENGUE POR FAIXA ETÁRIA NO PERÍODO ENTRE 2001 E 2020 NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ	64
TABELA 7 – PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO CONSIDERANDO SEXO, RAÇA E ESCOLARIDADE DA POPULAÇÃO NO PERÍODO DE 2001 A 2020 NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.....	64
TABELA 8 – GRAVIDADE DA DOENÇA REGISTRADA NAS NOTIFICAÇÕES DE ACORDO COM AS INFECÇÕES E REINFECÇÕES NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.....	65
TABELA 9 – SINTOMAS ASSOCIADOS AOS EPISÓDIOS DE DENGUE NA POPULAÇÃO DE 30 ESTADOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 - 2020.....	65
TABELA 10 – GRAVIDADE DA INFECÇÃO POR FAIXA ETÁRIA NA POPULAÇÃO DOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ .....	66

TABELA 11 – CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL POR TIPO DE EXAME E EPISÓDIO DE INFECÇÃO NA POPULAÇÃO DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ. ....	67
TABELA 12 – CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL POR TIPO DE EXAME E EPISÓDIO DE INFECÇÃO NA POPULAÇÃO DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.....	68
TABELA 13 – RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E EPISÓDIOS DE INFECÇÃO NAS PESSOAS DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 A 2020 .....	68
TABELA 14 – RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E GRAVIDADE DA INFECÇÃO NAS PESSOAS DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 A 2020.....	69
TABELA 15 – RELAÇÃO ENTRE HOSPITALIZAÇÃO E ÓBITOS NOS CASOS DE DENGUE EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ .....	69
TABELA 16 – RELAÇÃO ENTRE HOSPITALIZAÇÃO E ÓBITOS DE ACORDO COM A GRAVIDADE EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ADE	- <i>Antibody-dependent Enhancement</i>
BVS	- <i>Biblioteca Virtual en Salud</i>
CD	- Células dendríticas
CEV	- Cumprimento de esquema vacinal
CYD-TDV	- <i>Chimeric yellow fever disease - Tetraviral dengue vaccine</i>
DCD	- Diretrizes clínicas da dengue
DENV	- <i>Dengue virus</i>
DH	- Dengue hemorrágica
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
ELISA	- <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EMBASE	- <i>Excerpta Medical Database</i>
EUA	- Estados Unidos da América
GAL	- Gerenciador de ambiente laboratorial
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
ISEP	- Instituto de Saúde do Estado do Paraná
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTC	- Linfócitos T citotóxicos
MS	- Mato Grosso do Sul
NIAID	- <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
NMRC	- <i>Naval Medical Research Center</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OPAS	- Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	- <i>Polymerase chain reaction</i>
PIB	- Produto Interno Bruto
PUBMED	- Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, Bethesda, Maryland, Estados Unidos
RS	- Regionais de Saúde

RT-PCR	- <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SC	- Santa Catarina
SCD	- Síndrome do choque da dengue
SESA	- Secretaria do Estado da Saúde
SIHSUS	- Sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde
Sinan	- Sistema de informação de agravos de notificação
SNC	- Sistema Nervoso Central
SP	- São Paulo
TA	- Taxa de abandono
TCV	- Taxa de cobertura vacinal
TDV	- <i>Tetraviral dengue vaccine</i>
WOS	- <i>Web of Science</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

© - *copyright*

® - *marca registrada*

™ - *Trademark*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1	JUSTIFICATIVA.....	18
1.2	OBJETIVOS .....	19
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
2.1	HISTÓRICO DA DENGUE NO BRASIL E NO PARANÁ.....	20
2.2	CARACTERÍSTICAS DA DENGUE NAS AMÉRICAS.....	24
2.3	O SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN).....	25
2.4	MUDANÇAS NA CLASSIFICAÇÃO DA DENGUE .....	27
2.5	SOROTIPOS DA DENGUE .....	29
2.6	REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE: CLASSIFICAÇÃO E FATORES ASSOCIADOS.....	30
2.7	VACINAS DA DENGUE.....	35
2.7.1	Demanda para a pesquisa de efetividade da vacina .....	36
2.7.2	Vacina da dengue e os subtipos virais .....	36
2.7.3	A vacina da dengue e o efeito ADE .....	40
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>41</b>
3.1	ETAPA 1 – REVISÃO INTEGRATIVA.....	41
3.1.1	Tipo de estudo.....	41
3.1.2	Fonte de dados.....	41
3.1.3	Análise dos dados .....	42
3.2	ETAPA 2 – ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO .....	43
3.2.1	Desenho do estudo.....	43
3.2.2	População de estudo .....	43
3.2.3	Fontes de dados .....	44
3.2.4	Análise estatística.....	48
3.2.5	Análise dos dados .....	49
3.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	49
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>49</b>
4.1	ETAPA 1: REVISÃO INTEGRATIVA.....	49
4.2	ETAPA 2: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO .....	57
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>70</b>

5.1	DISCUSSÃO: ETAPA 1.....	70
5.2	DESCREVER A TAXA DE INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO E REINFECÇÃO POR DENGUE, NUM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO, DAS PESSOAS NOTIFICADAS NASCIDAS A PARTIR DE 2001 EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ. ....	72
5.3	IDENTIFICAR AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO NO MOMENTO DA PRIMEIRA NOTIFICAÇÃO: IDADE, SEXO, MUNICÍPIO DE MORADIA, GRAU DE ESCOLARIDADE E RAÇA.....	73
5.4	CARACTERIZAR AS PESSOAS NOTIFICADAS DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DE CONFIRMAÇÃO DA DOENÇA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS APRESENTADAS, SOROTIPOS IDENTIFICADOS E PRESENÇA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS.. ...	74
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>78</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>81</b>
	<b>ANEXO 1A – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE 2001 - 2015.....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO 1B – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE 2016 - 2020.....</b>	<b>94</b>
	<b>ANEXO 2 – COMPARAÇÃO GRÁFICA ENTRE OS CASOS DE DENGUE NA POPULAÇÃO GERAL E A POPULAÇÃO DO ESTUDO POR MUNICÍPIO .....</b>	<b>97</b>
	<b>ANEXO 3 – CERTIFICADO DE TRADUÇÃO DO ARTIGO 1 .....</b>	<b>107</b>
	<b>ANEXO 4 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1.....</b>	<b>108</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos da espécie *Aedes aegypti* e, em menor proporção, pela espécie *Aedes albopictus*. A transmissão é causada pela picada do mosquito fêmea de ambas as espécies. Os mesmos mosquitos transmissores da dengue também são capazes de transmitir a Chikungunya e Zika. Nas Américas, o principal vetor da dengue é o mosquito *Aedes aegypti*. Apenas o Canadá e o Chile estão livres da dengue e do vetor. O Uruguai, apesar de não apresentar casos de dengue possui o vetor em seu território (OPAS, 2019).

Nas últimas décadas a dengue experimentou um aumento significativo da incidência colocando metade da população mundial em risco de contrair a doença segundo informações da Organização Mundial da Saúde (OMS). Nas Américas, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estima que cerca de 500 milhões de pessoas estejam sob o risco de contrair a doença. A quantidade de casos da doença sofreu aumento significativo entre as décadas de 1980 e 2020. Nas últimas quatro décadas, a quantidade de casos acumulados passou de 1,5 milhão no início do período para 16,2 milhões na década de 2010-2019. A faixa intertropical é a mais afetada pela doença pelas condições de favorecimento para o desenvolvimento dos vetores tais como precipitação, temperatura e rápida urbanização não planejada. Fatores ambientais e socioculturais, condições e estilos de vida desfavoráveis, juntamente com recursos financeiros insuficientes, influenciam na manutenção de altos níveis de infestação vetorial (PALU *et al.*, 2017).

Trata-se de uma doença sistêmica, com quatro apresentações de subtipos virais. Os subtipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) são de apresentação mundial (PALHARES, 2020). Esses quatro sorotipos são geneticamente semelhantes e compartilham aproximadamente 65% de seus genomas. A quinta variante DENV-5 foi isolada em outubro de 2013. O DENV-5 foi detectado durante a triagem de amostras retiradas de um fazendeiro de 37 anos admitido em um hospital no estado de Sarawak, na Malásia, no ano de 2007 (NORMILE, 2013). Este sorotipo segue o ciclo silvestre, ao contrário dos outros quatro sorotipos que seguem o ciclo humano. A causa provável do surgimento do novo sorotipo pode ser recombinação genética, seleção natural e gargalos genéticos (MUSTAFA *et al.*, 2015).

É uma doença infecciosa febril aguda, podendo se manifestar nas formas benignas ou graves, a depender de fatores como o sorotipo do vírus envolvido, histórico de infecções anteriores pelo vírus da dengue e fatores individuais relativos à comorbidades representadas por doenças crônicas como diabetes, asma e anemia falciforme (BVSMS, 2007).

A doença evolui com grande diversidade de sintomas, variando desde casos assintomáticos, passando por casos de febre baixa a febre alta incapacitante, com forte dores de cabeça, dor retro ocular, artralgias e mialgias além de rash cutâneo. Nos casos de evolução para dengue grave, o QUADRO é caracterizado por choque, dispneia, sangramentos intensos com possíveis complicações de órgãos (OPAS, 2019). A predominância dos sintomas está associada ao sorotipo causador da doença aumentando a necessidade de compreender e caracterizar o papel que cada sorotipo desempenha na avaliação clínica da doença (HALSEY *et al.*, 2012).

A doença apresenta um comportamento sazonal diante das diferentes variáveis envolvidas. Apesar da incidência de casos aumentar nos meses mais quentes do ano, devemos ter cautela na atribuição da variável climática como única responsável. As condições meteorológicas são relevantes, porém não determinantes na proliferação da doença. Apesar do reconhecimento de que a proliferação da doença está envolvida com diferentes variáveis (ser humano, o vírus, o vetor e o ambiente) ainda restam lacunas para compreender a ação conjunta e determinada entre elas (BRANDELERO *et al.*, 2017).

Segundo (OPAS, 2019), a recuperação da infecção por um sorotipo adquirido gera imunização vitalícia contra aquele agente específico. No entanto, a imunidade cruzada contra os demais sorotipos ocorre de maneira parcial e temporária sendo que as infecções subsequentes elevam o risco de desenvolvimento de dengue grave e morte.

As infecções primárias por DENV são geralmente assintomáticas ou com sintomas semelhantes aos da gripe leve. Uma nova infecção por dengue pode provocar respostas imunológicas que podem trazer consequências graves (HUANG *et al.*, 2006). Com o aumento significativo dos casos de dengue nas últimas quatro décadas (OPAS, 2019), eleva-se a possibilidade da ocorrência de casos de reinfecção.

A globalização, o aumento das viagens aéreas e a urbanização não planejada levaram ao aumento da taxa de infecção e ajudaram a dengue a expandir sua distribuição geográfica e demográfica (KHETARPAL, 2016).

Até o momento, não existem terapias antivirais eficazes e existem duas vacinas da dengue licenciada (Dengvaxia® e Takeda®). A primeira só demonstrou proteção nos pacientes soropositivos (Imune à infecção prévia por algum sorotipo do DENV), naturalmente infectadas com dengue, mas não para sujeitos soronegativos (Naïve) (IZMIRLY *et al.*, 2020).

Devido ao aumento da dengue no Paraná em 2016, e que por ocasião da autorização de sua licença para uso na faixa etária de 9 a 44 anos, o estado decidiu pelo uso da vacina em 30 municípios que apresentavam mais de 300 casos por 100.000 habitantes. O presente estudo pode contribuir na construção de estratégias específicas regionais de acordo com os resultados obtidos nas diferentes regiões do Estado.

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

Considerando a maior gravidade das reinfecções e devido ao reduzido número de publicações relativas a esse evento no estado e principalmente aos dados relativos aos municípios que participaram da Campanha de vacinação contra a dengue, escolhidos pela Secretaria Estadual de Saúde SESA, que adotou critérios epidemiológicos para essa seleção, torna-se fundamental a investigação da frequência da doença, tanto a respeito da primeira infecção assim como das infecções subsequentes, e a coleta de dados epidemiológicos para traçar um perfil que descreva a situação da doença no estado do Paraná.

Durante pesquisa bibliográfica realizada em setembro de 2021 realizamos uma revisão integrativa da literatura sobre o tema nos últimos 5 anos e observou-se a ausência de trabalhos referentes ao tema na região sul do Brasil. Foi possível localizar poucos estudos (n=189) sobre incidência e prevalência em diferentes regiões do Brasil, porém nenhuma pesquisa voltada para a reinfecção do DENV no território nacional e tampouco a respeito de dados epidemiológicos referentes à soroprevalência foi localizada.

Conhecer a epidemiologia dos diferentes tipos virais da dengue é fundamental para monitorar e atuar de modo preventivo, evitando novas epidemias e promovendo ações educativas visando a conscientização da comunidade a respeito dos riscos envolvidos com os casos de reinfecção pelo DENV.

Destaca-se a maior gravidade de infecções subsequentes, podendo provocar quadros de dengue com sinais de alarme, dengue grave ou óbito. Reconhecer a circulação dos subtipos virais permite ações informativas sobre os riscos de gravidade de doença causada por outra cepa viral.

Dessa forma, o presente estudo buscou conhecer o perfil epidemiológico de 30 municípios do Estado do Paraná nos quais foi realizada a Campanha de Vacinação contra a Dengue, considerando que se fez um levantamento da série histórica da dengue nesses municípios tendo a possibilidade de monitorar a sua ocorrência ao longo do período de expansão da doença no Estado.

## **1.2 OBJETIVOS**

- **Objetivo geral :**

Analisar a taxa de incidência de infecção e reinfecção por dengue, em um estudo de coorte retrospectivo, dos indivíduos notificados nascidos a partir de 2001 em 30 municípios do Paraná.

- **Objetivos Específicos :**

- Realizar uma revisão integrativa da literatura mundial no período compreendido entre 2016 e 2021 a respeito da reinfecção de dengue;
- Identificar as características sociodemográficas da população de estudo no momento da primeira notificação: idade, sexo, município de moradia, grau de escolaridade e raça.
- Caracterizar a população de estudo de acordo com as características de confirmação da doença, características clínicas apresentadas, sorotipos identificados e presença de comorbidades associadas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO DA DENGUE NO BRASIL E NO PARANÁ

No Brasil, os casos de infecção pelo vírus da dengue têm apresentado aumento anual, relacionado à introdução e/ou presença de um ou mais sorotipos do agente, aglomeração populacional em grandes centros, a urbanização desassistida de infraestrutura sanitária assim como a desinformação da população a respeito de métodos de prevenção à proliferação do vetor (BARROSO, 2020).

A doença é encontrada atualmente nos 27 estados da federação, difundida em 3.794 municípios, e responsável por aproximadamente 60% das notificações no continente americano. Os primeiros sorotipos foram isolados no país em 1981, na cidade de Boa Vista na região norte do Brasil. Estes primeiros sorotipos foram os DENV1 e DENV4 (CÂMARA, 2007).

Após um período de repouso epidemiológico, a região sudeste, principalmente o estado do Rio de Janeiro, foi acometido pelo DENV1. Na região nordeste, os estados de Alagoas, Ceará, Pernambuco e Bahia apresentaram a presença do DENV2 e DENV3, espalhando a dengue pelo país a partir da década de 90 (NOGUEIRA, 1991).

O avanço da dengue está relacionado com condições sociodemográficas e ambientais que auxiliam a difusão do vetor. Uma vez que até o momento não há uma vacina eficaz, o combate da transmissão viral carece da atuação conjunta da sociedade no controle do vetor. Uma vez que o *Aedes aegypti* possui elevada capacidade de adaptação no ambiente, este trabalho nem sempre atinge os resultados esperados (CÂMARA, 2007).

Em 2008 o Brasil apresentou uma incidência da doença de aproximadamente 800 casos para cada 100 mil habitantes. Os casos com necessidade de hospitalização foram de cerca de 50 mil no período de 2002 e 2008 (BARRETO, 2008).

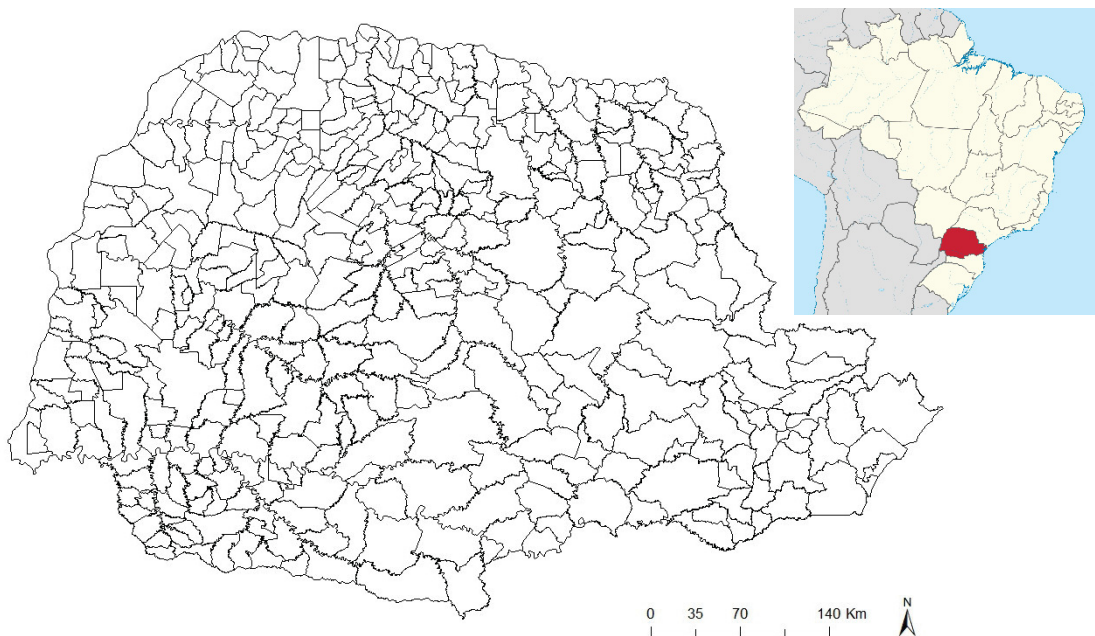
Além dos problemas relacionados ao sistema de saúde, a dengue promove grande influência sobre a economia. Surtos da doença promovem gastos e afastamentos do trabalho enquanto a pessoa está adoecida, desfalcando o mercado de

trabalho. Deficiências na infraestrutura e condições de saneamento básico assim como precariedade habitacional são indicadas como fatores agravantes para a elevação da taxa de incidência da dengue (MACIEL, 2008).

Levando em consideração todo o território brasileiro, o país apresenta um padrão sazonal da doença, possuindo maior incidência em meses com maior temperatura e umidade, o que corresponde ao período entre janeiro e maio. A concentração de casos em áreas urbanas vem sofrendo alterações com aumento da incidência em municípios de médio e pequeno porte. Sugere-se que a disseminação dos casos de dengue para cidades com menos de 100 mil habitantes esteja associada com a imunidade de grupo, a população susceptível e a densidade vetorial (MACIEL, 2008).

O Estado do Paraná é uma das 27 unidades federativas do Brasil, sendo o décimo quinto estado com a maior área territorial, apresentando 199.298,979 Km<sup>2</sup>. Está dividido politicamente conforme mostra a FIGURA 1.

FIGURA 1 – ESTADO DO PARANÁ: DIVISÃO POLÍTICA



FONTE: O autor (2021)

Segundo estimativa divulgada em 27 de agosto de 2020 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Estado é o quinto em número de habitantes com população estimada de 11.516.840 em 2020, e densidade demográfica de 57,79

habitantes/Km<sup>2</sup> (IBGE, 2021). Delimitado a leste pelo Oceano Atlântico, se limita com os estados de Mato Grosso do Sul (MS) a noroeste, de São Paulo (SP) ao norte e leste e Santa Catarina (SC) ao sul, além da província Argentina de Misiones a sudeste e os departamentos paraguaios de Canindeyú e Alto Paraná a oeste.

É o quinto Estado mais rico do Brasil. Conta com clima subtropical úmido temperado. A distribuição da população é de 85,33% de moradores em área urbana e 14,67% em área rural. A população feminina representa 50,87% contra 49,13% da população masculina (IBGE, 2021).

O Estado é estrategicamente dividido em 22 Regionais de Saúde (RS) que constituem a instância administrativa intermediária da Secretaria de Estado da Saúde (SESA) e Instituto de Saúde do Estado do Paraná (ISEP) (FIGURA 2).

FIGURA 2 - ESTADO DO PARANÁ: REGIONAIS DE SAÚDE

Legendas:

- Regional Paranaguá
- Regional Curitiba
- Regional Ponta Grossa
- Regional Jacarezinho
- Regional Cornélio Procópio
- Regional Londrina
- Regional Apucarana
- Regional Maringá
- Regional Paranavaí
- Regional Umuarama
- Regional Campo Mourão
- Regional Cascavel
- Regional Francisco Beltrão
- Regional Pato Branco
- Regional Guarapuava
- Regional União da Vitória
- Regional Irati
- Regional Toledo
- Regional Ivaiporã
- Regional Laranjeiras do Sul
- Regional Foz do Iguaçu
- Regional Cianorte



Divisão do Paraná de acordo com a Regional de Saúde (RS): 1ª RS Paranaguá; 2ª RS Metropolitana (Curitiba); 3ª RS Ponta Grossa; 4ª RS Irati; 5ª RS Guarapuava; 6ª União da Vitória; 7ª RS Pato Branco; 8ª RS Francisco Beltrão; 9ª RS Foz do Iguaçu; 10ª RS Cascavel; 11ª RS Campo Mourão; 12ª RS Umuarama; 13ª RS Cianorte; 14ª RS Paranavaí; 15ª RS Maringá; 16ª RS Apucarana; 17ª RS Londrina; 18ª RS Cornélio Procópio; 19ª RS Jacarezinho; 20ª RS Toledo; 21ª RS Telêmaco Borba; 22ª RS Ivaiporã;

FONTE: SESA/PR (2021)

Principalmente através delas o Estado exerce o seu papel. Esse papel é menos o de executar ações e serviços de saúde e mais de apoio, cooperação técnica e investimentos nos municípios e nos consórcios. Os municípios isoladamente ou aglutinados devem ser capazes de absorver todas as ações e serviços que possam ser desenvolvidos por eles. Cabe à Regional de Saúde o desenvolvimento de inteligência para apoio aos municípios em todas as áreas.

O vírus da dengue circula no Estado do Paraná desde 1991 quando foi identificado um caso importado. Dois anos mais tarde, em 1993, o Paraná registrou seu primeiro caso autóctone e em 1995 já sofria a sua primeira epidemia com 1.891 casos notificados (PARANÁ, 2020).

Os casos da doença no Estado do Paraná sofreram um aumento significativo nos anos seguintes. Em dezembro de 2007, a região Sul do Brasil, composta pelos Estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, apresentou um aumento no número de casos de dengue correspondente a 827% em relação ao mesmo período de 2006.

Destes novos casos, 95% deles ocorreram no Paraná, sendo que as cidades mais atingidas em 2007 foram Maringá (8.356 notificações), Foz do Iguaçu (4.630 casos) e Londrina (3.777). Além dessa concentração de novos casos no Paraná, o Estado registrou todos os nove casos de dengue hemorrágica da região Sul, dos quais cinco foram fatais (SANT'ANNA, 2008).

Entre os anos de 2010 e 2011 o Paraná enfrentou nova epidemia da doença em várias cidades paranaenses. Nesse período o Estado registrou o seu maior índice de incidência da dengue até então, cerca de 273,10 casos por 100 mil habitantes, valor considerado médio pelo Ministério da Saúde que assim classifica as incidências compreendidas entre 100 e 300 casos por 100 mil habitantes. Nessa epidemia o Estado do Paraná registrou 14 óbitos por dengue (ARAUJO, 2013)

A partir de 2011 o sistema de notificação sofreu uma mudança na forma de registro dos boletins, passando a realizar o registro por semanas epidemiológicas. No período compreendido entre a semana epidemiológica 30 de 2011 até a semana 31 de 2012, foram confirmados 2.678 casos de dengue. Nos dois próximos períodos

compreendidos entre as mesmas semanas epidemiológicas, foram registrados 44.228 no período 2012-2013 e 18.824 casos no período seguinte de 2013-2014 (DA CUNHA e MARTINS, 2017).

O Paraná ultrapassou a marca de 300 casos por 100 mil habitantes no período compreendido entre agosto de 2015 e julho de 2016 com incidência média de 462,09 casos por 100 mil habitantes, valor que é considerado epidêmico pelo Ministério da Saúde.

Nesse período, segundo o Boletim Epidemiológico nº 33 de 2016 da Secretaria do Estado da Saúde do Paraná (SESA/PR), foram confirmados 55.260 casos, sendo 51.583 casos autóctones e 3.677 casos importados. 61 óbitos pela doença foram registrados nesse período.

## **2.2 CARACTERÍSTICAS DA DENGUE NAS AMÉRICAS**

A dengue é uma doença viral transmitida, no Brasil, por mosquitos da espécie *Aedes aegypti* e, em menor proporção, pela espécie *Aedes albopictus*. É considerada a mais importante das arboviroses e nos últimos 30 anos experimentou aumento expressivo, colocando metade da população mundial em risco de contrair a doença (PALU, 2017).

Atualmente é endêmica em quase todos os países tropicais e abrange vários continentes, a faixa intertropical é mais afetada visto condições favoráveis para o desenvolvimento dos vetores tais como precipitação, temperatura e rápida urbanização não planejada.

Fatores ambientais e socioculturais, condições e estilos de vida desfavoráveis, juntamente com recursos financeiros insuficientes, influenciam na manutenção de altos níveis de infestação vetorial (OPAS, 2019).

Nas Américas, estima-se que cerca de 500 milhões de pessoas estejam sob o risco de contrair a doença. Apenas o Canadá e o Chile estão livres do vetor. O Uruguai, apesar de não apresentar casos de dengue possui o vetor em seu território. Nas últimas quatro décadas, a quantidade de casos acumulados passou de 1,5 milhão entre 1980-1989 para 16,2 milhões na década de 2010-2019 (OPAS, 2019).

As condições meteorológicas são relevantes, porém não são as únicas determinantes da proliferação da doença sendo importantes outras variáveis relacionadas: ao ser humano, ao vírus, ao vetor e ao ambiente, ainda restando lacunas para compreender a ação conjunta e interação entre elas (RIZZI, 2017).

### **2.3 O SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (Sinan)**

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) foi criado para servir como o principal meio de informação para a vigilância de agravos e doenças, facilitando a observação das tendências, realizando estimativas da intensidade, potência de doença, detectando acúmulos de casos, alterações do padrão epidemiológico, emergências em saúde pública, assim como subsidiando a geração de hipóteses para serem testadas em métodos específicos.

O Sinan é um instrumento fundamental para a Vigilância Epidemiológica e aceito como o principal sistema para monitorar a condição de morbidade no País (BRASIL, 2012).

Sua primeira versão foi criada na década de 1990 com o objetivo de uniformizar a forma de coleta, o fortalecimento e de partilhar os dados de notificação compulsória de doenças e agravos no Brasil. Desde 1998 o abastecimento regular do sistema se tornou obrigatória (BRASIL, 1998).

A versão “Sinan NET”, com transmissão dos dados via internet, foi lançada em 2007, permitindo maior celeridade no compartilhamento dos dados.

Em 2011 foi lançada a versão Sinan Online para realizar as notificações da dengue ([www.saude.gov.br/Sinan](http://www.saude.gov.br/Sinan)), com o objetivo de garantir o monitoramento e avaliação da condição epidemiológica de maneira simultânea às três esferas de governo.

Atualmente as versões em uso são: Sinan Online (Dengue e Febre de Chikungunya), Sinan Web (Influenza) e Sinan Net, utilizado para os demais agravos.

A orientação é que os estados e municípios encaminhem as notificações dos casos de doenças e agravos que constam na lista nacional de doenças de notificação

compulsória, mas também estão liberados para incluir outros problemas de saúde que sejam significativos em sua região (BRASIL, 2016).

As notificações são encaminhadas para o Sinan através do preenchimento de fichas de notificação denominadas; Ficha Individual de Notificação, Notificação Negativa e Ficha Individual de Investigação. Para realizar a coleta, ainda podem ser utilizados a Planilha de Surtos e os Boletins de acompanhamento de casos de Hanseníase e Tuberculose assim como a ficha de Epizootia.

Para que haja uma padronização na entrega das informações por parte dos municípios, eles devem entregar um relatório no mínimo uma vez por semana epidemiológica, nem que este seja uma Notificação Negativa, que é utilizada para informar que naquele período nenhuma doença ou agravo foi registrado.

Caso os municípios não forneçam nenhum dado ao banco do Sinan, por dois meses consecutivos, são suspensos os recursos do Piso de Assistência Básica - PAB, conforme Portaria N.º 1882/GM de 16/12/1997 (Portal do SINAN).

Seguindo a característica de descentralização do Sistema Único de Saúde (SUS), o Sinan pode ser abastecido pelos níveis mais periféricos de atenção à saúde, ou seja, a partir das unidades de saúde.

Apesar da possibilidade de abastecimento do sistema ser realizado pelas estruturas mais periféricas, a grande maioria das notificações é realizada pelas secretarias municipais de saúde. No Paraná elas estão distribuídas pelos 399 municípios.

O método de avaliação do SUS, de acordo com a resolução CIT nº 08 de 24 de novembro de 2016, utiliza 23 critérios em sua análise dos quais cinco deles (21,7%) estão relacionados ao Sinan. Isso demonstra a importância que o sistema de informação ocupa como referência na gestão do SUS

Os dados obtidos do Sinan possibilitam o estudo e desenvolvimento do conhecimento a respeito do perfil da dengue no Paraná.

## 2.4 MUDANÇAS NA CLASSIFICAÇÃO DA DENGUE

Na medida em que a dengue se tornou disseminada pelo mundo, os critérios de diagnóstico, classificação e tratamento existentes até então se demonstraram parcialmente ineficazes diante da globalização do problema. A classificação adotada dividia os casos da doença em 3 grupos: Dengue clássica (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD). Existia ainda a classificação de dengue com complicações (DCC) que foi uma classificação intermediária utilizada apenas no Brasil e que tornava ainda mais difícil a correta identificação dos casos.

Em 2006 o Grupo de Trabalho Científico para a Dengue da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou uma reavaliação na classificação dos casos da doença pensando principalmente na identificação de gravidade e correto manejo clínico para cada nível de complexidade. Foi então que, em 2009, um estudo multicêntrico realizado em 13 países da América Latina e Ásia avaliou as variações existentes no uso das atuais diretrizes clínicas da dengue (DCD). As diferenças encontradas no uso das DCD's em diferentes localidades fortaleceram a necessidade de elaborar um novo protocolo de classificação dos casos da doença para padronizar a classificação e a gestão dos casos (BARNIOL *et al.*, 2011).

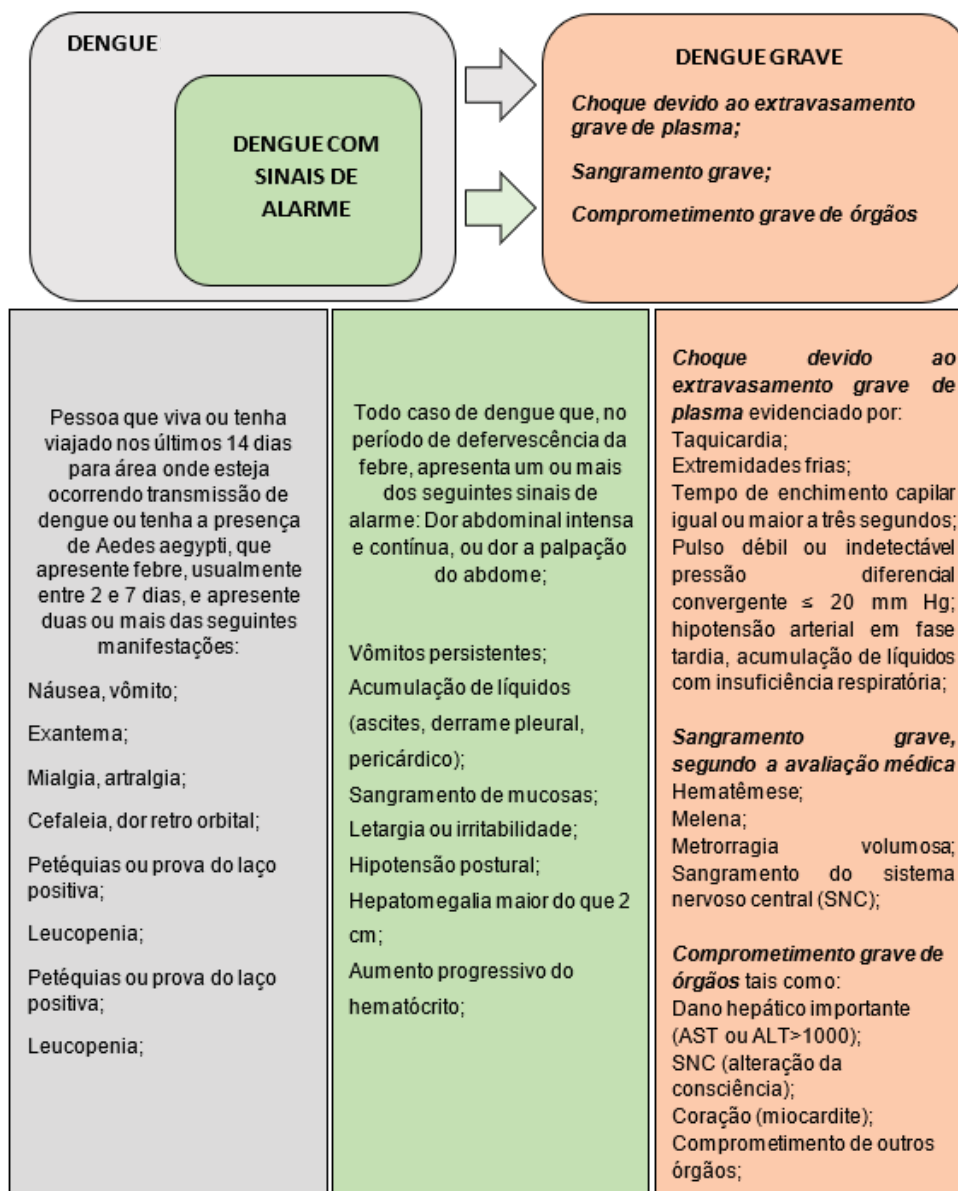
Em resumo, até 2013 a OMS dividia a classificação da dengue em dengue clássica, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue. Enfatizamos que a classificação de dengue com complicações era uma classificação utilizada apenas no Brasil e resultava na falta de padronização na classificação entre os países. Além de dificultar a aplicação dos critérios de classificação, a antiga divisão promovia uma baixa sensibilidade na identificação de casos graves uma vez que era muito rígida no cumprimento de critérios para permitir uma ou outra classificação. A partir de 2014 o Ministério da Saúde (MS) passa a adotar a nova classificação de casos de dengue, da OMS: dengue (ou dengue sem sinais de alarme), dengue com sinais de alarme e dengue grave (FIGURA 3).

Define-se caso suspeito de dengue ou dengue sem sinais de alarme, a pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*, que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações:

Náusea, vômito, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro orbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

O caso suspeito de dengue com sinais de alarme é todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre, apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme: Dor abdominal intensa e contínua ou dor a palpação do abdome, vômitos persistentes, acumulação de líquidos (ascites, derrame pleural, pericárdico), sangramento de mucosas, letargia ou irritabilidade, hipotensão postural, hepatomegalia maior do que 2 cm e aumento progressivo do hematócrito.

FIGURA 3 – NOVA CLASSIFICAÇÃO DA DENGUE



Finalmente, caso suspeito de dengue grave é todo caso de dengue que apresenta uma ou mais das seguintes condições (SANTA CATARINA, 2014):

- Choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente  $\leq 20$  mm Hg; hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória;
- Sangramento grave, segundo a avaliação médica [exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central (SNC)];
- Comprometimento grave de órgãos tais como: dano hepático importante (AST ou ALT > 1000), SNC (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos;

## 2.5 SOROTIPOS DA DENGUE

A infecção está relacionada a cinco subtipos virais. Os subtipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) são geneticamente semelhantes, compartilhando aproximadamente 65% de seus genomas (PALHARES, 2021). A quinta variante DENV-5 foi isolada em outubro de 2013 a partir de amostras virais de um fazendeiro admitido em um hospital na Malásia, no ano de 2007 (NORMILE, 2013). Este sorotipo tem transmissão pelo ciclo silvestre, ao contrário dos outros quatro sorotipos que seguem o ciclo humano (MUSTAFA, 2015).

É uma doença infecciosa febril aguda, podendo se manifestar nas formas benignas ou graves, a depender de fatores como o sorotipo do vírus envolvido, histórico de infecções anteriores pelo vírus da dengue e fatores individuais relativos às comorbidades representadas por doenças crônicas como diabetes, asma crônica e anemia falciforme (BVSMS, 2007).

A infecção se apresenta com grande variedade de sintomas, variando desde casos assintomáticos, passando por casos de febre baixa a febre alta incapacitante, com fortes dores de cabeça, dor retro ocular, artralgias e mialgias além de *rash* cutâneo. Nos casos de evolução para dengue grave, o quadro é caracterizado por choque, dispneia e sangramentos intensos (OPAS, 2019).

A maioria (99,5%) dos indivíduos com quadro sintomático apresenta manifestações constitucionais (mal-estar, cefaleia, dor retro orbital e prostração) no momento da consulta clínica sendo a frequência e intensidade das manifestações relacionada com o sorotipo do vírus. Os quadros clínicos se diferenciam de acordo com o sorotipo (HALSEY, 2012).

O desenvolvimento natural da doença ocorre em três fases; febril, crítica e recuperação. A fase febril ocorre após o período de latência de cerca de 6 dias. A detecção viral por reação em cadeia da polimerase (PCR) é possível a partir do 4º dia após a picada do mosquito infectado. Durante a fase crítica (entre o 4º e 6º dia após o início dos sintomas) ocorre maior risco de choque e hemorragia. Nesta fase ocorre principalmente a produção de imunoglobulina M (IgM). A fase de recuperação tem início a partir do 6º dia e se caracteriza pelo início da produção de imunoglobulina G (IgG) (IZMIRLY, 2020).

A introdução de múltiplos sorotipos circulantes de DENV em várias regiões do mundo, incluindo a América do Sul, aumentou a importância de compreender e caracterizar o papel que cada sorotipo desempenha na apresentação clínica da infecção.

## **2.6 REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE: CLASSIFICAÇÃO E FATORES ASSOCIADOS**

A recuperação da infecção por um sorotipo adquirido gera imunização vitalícia contra aquele agente específico. No entanto, a imunidade cruzada contra os demais sorotipos ocorre de maneira parcial e por aproximadamente 2 a 3 meses sendo que as infecções subsequentes elevam o risco de desenvolvimento de dengue grave e morte (OPAS, 2019).

A doença pode ser readquirida principalmente por um subtipo viral diferente daqueles que provocaram infecções anteriores (reinfecção heteróloga) e eventualmente pelo mesmo vírus que provocou o primeiro QUADRO da doença (reinfecção homóloga).

A coinfeção é definida pela presença simultânea de dois ou mais patógenos em um mesmo hospedeiro. Assim, podemos encontrar pessoas infectadas pelo vírus da

dengue e outro patógeno diferente dele ou, em casos raros, a coinfeção por diferentes DENV.

Existe a dificuldade de identificar os casos de reinfeção homóloga ou heteróloga pois isso depende da realização de exames que sejam capazes de diferenciar os tipos virais, o que não ocorre regularmente.

A reinfeção é pouco estudada até o momento, com poucos trabalhos referentes ao tema. Os estudos apontaram que uma infecção prévia está associada com risco 54% menor para a ocorrência de reinfeção. Considerando indivíduos com duas ou mais infecções prévias, os resultados do estudo do México (AMAYA-LARIOS, 2020) e da Nicarágua (TSANG, 2019) apontam resultados divergentes. Enquanto o estudo mexicano indica fator de proteção RR:0,49 (0,24 – 0,98), o trabalho realizado em Manágua aponta para um risco de reinfeção 91% maior. A diferença entre os resultados é avaliada como sendo de causa comportamental e ambiental observada na coorte prospectiva do Estudo de Coorte de Dengue Pediátrica da Nicarágua (PDCS).

A infecção primária é uma infecção única, enquanto a infecção secundária é uma infecção que ocorre após algum intervalo de tempo de uma infecção primária. A mesma lógica se aplica para definir infecções terciárias e quaternárias. Em todas elas, apenas um subtipo viral infecta o indivíduo a cada episódio da doença. Por outro lado, a infecção concomitante com sorotipos duplos é definida como uma infecção com dois sorotipos do vírus da dengue presentes simultaneamente em um paciente (SOO, 2016).

Quando o objetivo é avaliar aspectos quantitativos como a taxa de incidência de reinfeção pelo vírus da dengue e quais os sorotipos envolvidos, destacam-se dois trabalhos capazes de diferenciar subtipos virais (AGUAS, 2019) e (WAGGONER, 2016). Os estudos referentes à reinfeção relatam, em sua maioria, dados pertinentes às situações de frequência de infecções secundárias e reinfeções sem a avaliação quantitativa e qualitativa a respeito dos diferentes tipos de vírus responsáveis.

No México, o estudo prospectivo (AMAYA-LARIOS, 2020) evidenciou o papel da imunidade cruzada e sua associação com a proteção, enquanto o estudo PCDS, segundo os autores, foi o primeiro estudo com informações de reinfeção homotípica confirmada virologicamente.

A compreensão das interações imunológicas entre os quatro sorotipos do DENV e suas implicações epidemiológicas é frequentemente dificultada pela falta de histórico de infecção a nível individual. No estudo vietnamita de 2019 (AGUAS, 2019), discute-se a possibilidade do agravamento da infecção secundária estar relacionado com o processo de *Antibody-dependent enhancement* (ADE) ou ampliação dependente de anticorpos, que elevaria o risco clínico da doença.

No estudo estrutural estatístico realizado sobre o *Pediatric Cohort Study* (PDCS) para modular os riscos de contágio, as conclusões mais significativas indicaram que indivíduos com 1 infecção anterior possuíam fator de proteção para uma reinfecção com risco 54% menor, enquanto os indivíduos com 2 ou mais infecções prévias apresentavam um fator de risco 91% maior.

Diversos fatores são apresentados como hipóteses para tal observação, tais como a maior exposição, variação genética implicando na resposta imune, menor status econômico associado com uso de latrinas com esgotamento adequado, ausência de ar-condicionado e ventiladores (TSANG, 2019).

Corroborando com essas possibilidades, o maior tempo de moradia em regiões endêmicas elevam o risco de infecção e reinfecção assim como déficits nutricionais, problemas com abastecimento de água, serviço de esgoto, coleta de lixo e falta de conhecimento sobre meios de transmissão (CASTRO-BONILLA, 2018).

Um grande problema encontrado para o adequado tratamento da dengue, seja através da imunidade adquirida ou através do desenvolvimento de vacinas, é a grande quantidade de genótipos distintos em cada subtipo de DENV. Existe, por exemplo, seis genótipos de DENV-2, com base na análise do gene da proteína E: americano, asiático / americano, asiático I, asiático II, cosmopolita e selvático (BRIEN, 2010 e USME-CIRO, 2014). Uma hipótese é que cada genótipo de DENV-2 difere em termos de virulência e incidência (TWIDDY, 2002). Analisando as características do sorotipo DENV-4, existe pelo menos cinco genótipos distintos (BARIC, 2018).

Embora os anticorpos neutralizantes específicos para o sorotipo sejam induzidos após a infecção, esses anticorpos são altamente específicos para o genótipo, e a variação da cepa dentro de cada sorotipo afeta a capacidade dos anticorpos

neutralizantes de oferecer proteção. Resultados indicam que a heterogeneidade dos genótipos infectantes influencia os níveis e a reatividade cruzada dos anticorpos neutralizantes induzidos nas infecções subsequentes (DONG, 2007).

Desde 1997, já se estudavam os efeitos da reação cruzada nas infecções secundárias com base nas citocinas inflamatórias secretadas pelas células T. As observações indicam que as células T também podem influenciar o fenótipo da doença. Os clones de linfócitos T citotóxicos (LTC) com reatividade cruzada para sorotipos de dengue que apresentam alta avidéz por antígeno produzem níveis mais elevados de citocinas inflamatórias do que os linfócitos T específicos para sorotipos.

Estas células atuam durante a fase ativa da infecção e depois entram em modo de memória. Esses LTC de memória reativa cruzada de alta avidéz podem produzir citocinas inflamatórias durante o curso da infecção secundária, contribuindo para a patogênese mais grave. Estas células parecem ser eliminadas na sequência, deixando um conjunto de LTC de memória mais específico para o sorotipo (DONG, 2007).

O achado de níveis mais elevados de algumas citocinas em indivíduos com infecção sintomática e níveis mais elevados de outras citocinas em indivíduos com infecção subclínica apoia a existência de perfis imunes protetores e patológicos. As correlações clínico-imunológicas identificadas no contexto da infecção natural por DENV podem ser úteis para avaliar as respostas imunológicas na definição de casos de reinfecção da dengue (FRIBERG, 2018).

Finalmente, outra possibilidade que dificulta a identificação de casos de reinfecção de dengue decorre da imunidade celular e humoral com reatividade cruzada que pode ocorrer entre flavivírus de diferentes soros complexos tais como a febre amarela e a encefalite japonesa (SARON, 2018).

A gravidade da doença pode ser elevada pelo processo de *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) responsável pela forma mais severa que é o desenvolvimento da dengue hemorrágica (DH) e síndrome do choque da dengue (SCD) (HUANG, 2006).

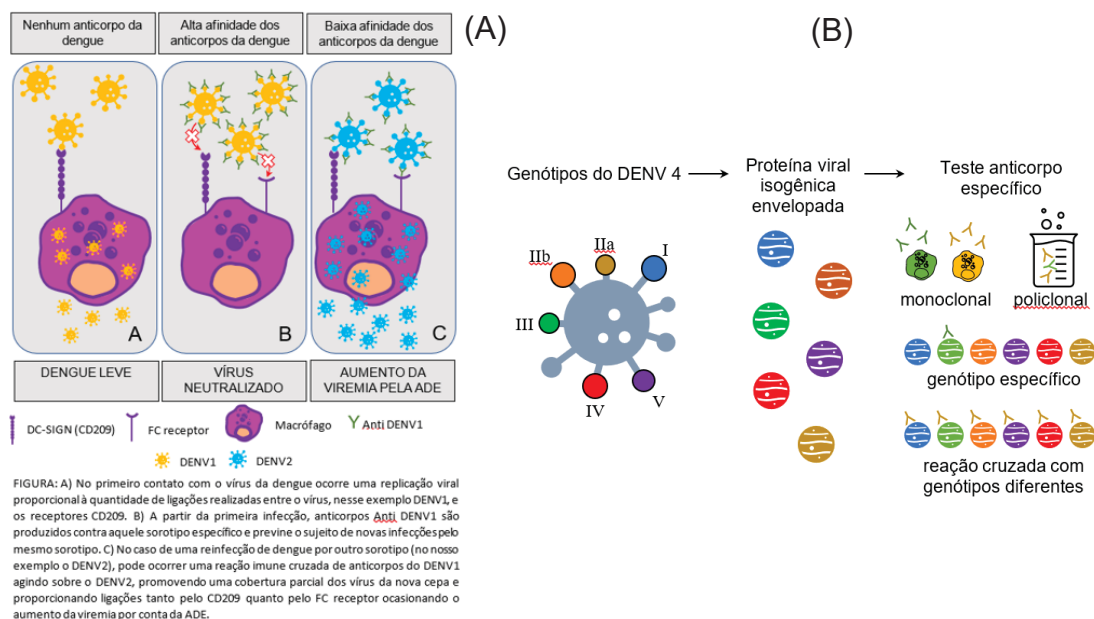
A ADE ocorre quando um anticorpo gerado anteriormente para um dos quatro sorotipos se liga, mas não neutraliza outro sorotipo da dengue. Essa ligação, então,

facilita a entrada de vírus através dos receptores FC, o que resulta em aumento da viremia (HUANG, 2006).

Esse mecanismo permite que o vírus entre e escape do endossomo e siga por uma via semelhante à via de infecção primária, causando uma carga viral maior e, em última instância, aumento da gravidade da doença (TIRADO, 2003).

A ADE foi observada para uma variedade de vírus, incluindo HIV, Ebola e, possivelmente, o vírus responsável pela recente pandemia, SARS-CoV2. A FIGURA-4A apresenta o mecanismo do efeito ADE.

FIGURA 4 - EFEITO DOS ANTICORPOS TIPO ESPECÍFICOS E DOS ANTICORPOS DE REAÇÃO CRUZADA E O EFEITO ADE



FONTE: (A) Adaptado pelo autor de Baric, *et al.*, 2018 e (B) Adaptado pelo autor de Izmirly *et al.*, (2020).

A infecção secundária por outro tipo viral é mais grave, pois ocorre uma elevação mais abrupta dos títulos de anticorpos circulantes uma vez que o paciente já possui células de memória produzidas na primo-infecção.

Os efeitos dos anticorpos tipos específicos e de reação cruzada são apresentados na FIGURA-4B. Nela, os anticorpos (Acs) específicos estão

representados na cor verde enquanto os anticorpos de reação cruzada na cor amarela. Podemos perceber que os Acs específicos se ligam exclusivamente à um determinado epítopo viral enquanto os Acs de reação cruzada são mais versáteis e podem produzir ligação com diferentes epítomos.

O estudo de (PATEL, 2017) demonstra que a qualidade dos anticorpos neutralizantes (e presumivelmente protetores) são diferentes nos indivíduos, dependendo do número de exposições anteriores a diferentes sorotipos de DENV. Uma hipótese levantada propõe um modelo no qual clones de células B secretoras de anticorpos de baixa afinidade e reatividade cruzada induzidas por exposição primária evoluem durante cada infecção secundária para secretar anticorpos neutralizantes de maior afinidade de forma mais ampla.

Nos dois últimos anos do relatório obtido da SESA-PR (2019 e 2020) observa-se um aumento na prevalência do DENV-2 sobre os demais, crescimento iniciado em 2017 e que vem progredindo a cada ano desde então.

## **2.7 VACINAS DA DENGUE**

Diante da necessidade de aumentar as ações de enfrentamento à epidemia de dengue no Paraná, a SESA-PR decidiu introduzir a vacina da dengue como mais um instrumento para reduzir o avanço da doença (PARANÁ, 2016).

A vacina escolhida foi a Dengvaxia®, da *Sanofi Pasteur*, licenciada para uso no Brasil em 2015. Foram selecionados os 30 municípios paranaenses mais acometidos pela doença. Em dois deles a população alvo foi compreendida entre as idades de 9 e 44 anos de idade e nos demais entre 15 e 27, totalizando 500 mil indivíduos. Quando avaliadas a taxa de cobertura vacinal (TCV), taxa de abandono (TA) e a taxa de cumprimento do esquema vacinal (CEV), 60,5% dos indivíduos receberam 1 dose, 44,2% receberam 2 doses e 28,6% completaram o esquema vacinal com 3 doses, com taxa de abandono de 52,8% (PRETO, 2020).

As infecções por dengue não são apenas um problema de saúde, mas também geram uma enorme carga econômica que foi estimada num custo anual total de U\$ 5,71 bilhões de dólares em 2016. Este fardo econômico aumentou dramaticamente em relação à estimativa de 2013, que era de U\$ 1,51 bilhão de dólares e provavelmente continuará a aumentar. Assim, há uma necessidade urgente de desenvolver a vacina

contra a dengue e isso é exemplificado pelos esforços colaborativos internacionais de muitas organizações mundiais de saúde e instituições federais (HARIHARAN, 2019).

### **2.7.1 Demanda para a pesquisa de efetividade da vacina**

Devido à vacina ser uma nova estratégia na redução dos casos de dengue no Paraná e que ela fora testada e apresentou eficácia apenas em ensaios clínicos (WHO, 2016), existe a necessidade da realização de estudos de efetividade uma vez que a sua utilização foi aprovada e até o presente não foi realizado nenhum estudo a respeito da temática.

A busca de novas tecnologias e intervenções para a minimização do problema em populações suscetíveis é papel da academia que, assim como demais órgãos de saúde, preocupa-se com a qualidade e nível de saúde da comunidade.

A aquisição de informação científica produzida pela instituição acadêmica a respeito do impacto e da implantação da vacina para a população selecionada, visando a redução da morbimortalidade pela dengue, pode produzir novos conhecimentos, de modo imparcial, com grande relevância para a análise dos recursos tecnológicos inovadores recentemente disponibilizados, gerando dados para o suporte à gestão assistencial à saúde e no aperfeiçoamento das políticas públicas.

### **2.7.2 Vacina da dengue e os subtipos virais**

Quando o vírus está maduro, ele engloba três proteínas estruturais, denominadas nucleocapsídeo (C), envelope (E) e membrana (M) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (TREMBLAY, 2019).

As diferenças nos sorotipos criam um grande desafio para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue. O vírus da dengue entra na célula hospedeira por meio de várias vias de internalização, como endocitose de receptor dependente de clatrina, quando ligado a um receptor compatível. Durante a infecção natural, o DENV infecta principalmente células portadoras de receptores de lectina do tipo C em células de fagocíticas mononucleares, como monócitos, células dendríticas (CD) e macrófagos. Esses receptores de lectina do tipo C são, por exemplo, moléculas de adesão intracelular (MAIC) específica de CD 3 (MAIC-3) e não integrina carreadora (DC-SIGN, CD209) (RODENHUIS-ZYBERT, 2010).

Em infecções secundárias, o DENV depende dos anticorpos pré-existentes a serem absorvidos pelas células alvo através do receptor fragmento cristalizável  $Fc\gamma$  para entrar nas células hospedeiras. Ao entrar na célula por endocitose, o DENV pode escapar do endossomo, devido a uma alteração conformacional dependente do pH, e liberar seu genoma para o citoplasma.

Os vírions maduros e proteínas NS1 saem da célula infectada através da via secretora do hospedeiro (GUZMAN, 2015).

É interessante notar que a concentração de NS1 secretada tem se mostrado positivamente correlacionada com a gravidade da doença, visto que contagens altas de NS1 estão associadas a DH e SCD (PARANAVITANE, 2014).

Até o momento, a Dengvaxia® (CYD-TDV) desenvolvida pela *Sanofi Pasteur* é a única vacina licenciada e em uso em muitos países do mundo desde 2015. Esta vacina é uma vacina de vírus vivo atenuado, quimérica, tetravalente com um suporte principal do vírus da cepa 17D da febre amarela (DORIGATTI, 2015).

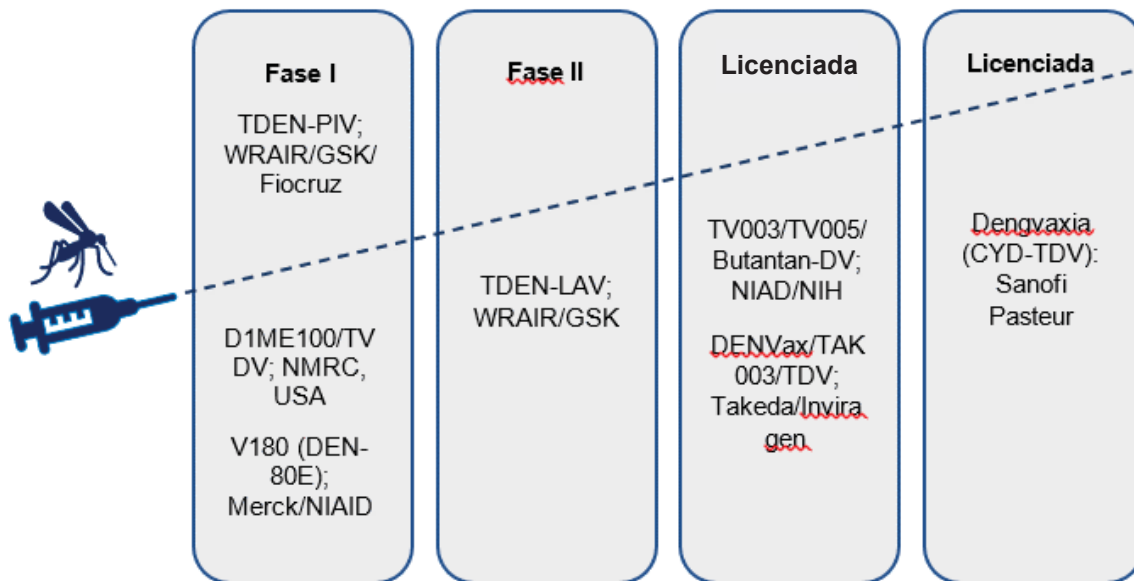
Essa vacina é licenciada para ser administrada apenas a indivíduos soropositivos para dengue com faixa etária de 9–45 anos em países com dengue endêmica. É administrada por via subcutânea em uma série de três doses de 6 meses (0, 6, 12 meses) (THOMAS, 2019).

Apesar de o CYD-TDV ter mostrado grande eficácia na proteção contra a doença grave em indivíduos positivos para dengue, ele colocou os indivíduos soronegativos em um risco aumentado de desenvolver dengue grave (SRIDHAR, 2018).

Por esse motivo, pesquisas para encontrar outras possíveis vacinas contra a dengue ainda estão em andamento. Existem várias outras vacinas candidatas em ensaios clínicos em diferentes estágios avançados, variando da Fase I à Fase III como apresentado na FIGURA 3. Estas incluem plataformas vivas atenuadas, purificadas inativadas e DNA vacinas (WHITEHEAD, 2017).

As informações a respeito do desenvolvimento e situação das vacinas atuais são mostradas na FIGURA 5.

FIGURA 5 – VACINAS ATUAIS



FONTE: Adaptado pelo autor de IZMIRLY *et al.*, (2020).

Em fase 3 as vacinas TV003 / TV005 / Butantan-DV (NCT01506570) e TDV / DENVax / TAK003 são duas candidatas a vacinas de vírus vivo atenuado promissoras atualmente e em andamento nos ensaios clínicos (SÁEZ-LLORENS, 2017).

A vacina TV003 / TV005 é uma vacina desenvolvida pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID). Ambas as vacinas mostraram resultados promissores em ensaios clínicos sendo que a TV003 proporcionou uma resposta imune robusta mais alta para todos os sorotipos de DENV (DENV1-4) após apenas uma única dose (KIRKPATRICK, 2016).

A TDV, também conhecida como DENVax / TAK003, é uma vacina tetravalente de vírus vivo atenuado, quimérica, desenvolvida pela *Takeda / Inviragen*. Esta vacina consiste em proteínas dos sorotipos de DENV-1, 3 e 4 com base em componente de DENV-2 PDK53 vivo atenuado (OSORIO, 2015). Ela mostrou induzir títulos de anticorpos neutralizantes contra todos os sorotipos de DENV e a capacidade de produzir respostas humorais e celulares (BREWOO, 2012).

TDEN-LAV e TDEN-PIV são duas outras vacinas candidatas desenvolvidas pelo *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR) e *Glaxo Smith Kline Vaccines* (GSK). TDEN-LAV é uma vacina tetravalente de vírus vivo atenuado que requer duas doses e

que contém os quatro sorotipos de DENV e está em um ensaio clínico de fase II. O TDEN-LAV foi feito em duas formulações diferentes denominadas F17 e F19, ambas sendo bem toleradas por adultos saudáveis, independentemente de seu estado de primeiro contato anterior com o vírus da dengue. A formulação F17 produziu títulos estáveis para todos os quatro sorotipos, enquanto a formulação F19 teve perda de infecciosidade com DENV-4. Durante o ensaio, os destinatários da vacina sem imunogenicidade não desenvolveram respostas para todos os 4 sorotipos após a primeira dose da vacina, embora ambas as formulações induzissem imunogenicidade em todos os subtipos após 2 doses.

Os modelos de vacinas vivas atenuadas vêm com uma advertência: frequentemente, os participantes do estudo desenvolvem anticorpos contra apenas um sorotipo dominante, em vez de contra todos os que estão incluídos. Para solucionar esse problema, seria razoável buscar um modelo de vacina inativada.

TDEN-PIV (DPIV) é uma vacina tetravalente DENV purificada, inativada, em ensaio clínico de fase I (GUY, 2015). DPIV foi elaborada com duas concentrações de antígenos diferentes. O regime de vacinação inclui três doses, uma dose inicial com dois reforços. Os participantes do estudo eram todos soronegativos para todos os quatro sorotipos no momento da administração da vacina. Todas as formulações foram bem toleradas pelos participantes do estudo e moderadamente imunogênicas contra todos os quatro sorotipos (FERNANDEZ, 2015).

Outra vacina candidata de Fase I, D1ME100 / TVDV, está sendo desenvolvida pelo *Naval Medical Research Center* (NMRC), EUA (BECKETT, 2011).

É uma vacina de DNA monovalente. A vacina foi testada em participantes virgens de dengue, e a imunogenicidade e a segurança foram determinadas após três doses. As vacinas de DNA oferecem várias vantagens, incluindo respostas de linfócitos T citotóxicos (LTC) potentes e capacidade de preservar a imunidade humoral. Isso é conseguido através da produção de antígenos não vivos, não replicantes e não disseminados que resultam essencialmente na simulação da infecção natural (FLINGAI, 2013).

D1ME100 / TVDV induziu respostas de IFN gama de células T contra dengue, mas apenas 5 dos 12 pacientes que receberam uma formulação de alta dose tiveram

respostas de anticorpos neutralizantes detectáveis que, embora de longa duração, eram de baixo nível, indicando que a vacina de TVDV era segura e favoravelmente reativa, mas sem respostas humorais importantes (BECKETT, 2011).

V180 (DEN-80E) MERCK é uma das vacinas candidatas mais promissoras que concluiu o ensaio clínico de fase I (MANOFF, 2015).

O estudo pré-clínico utilizou uma mistura desta vacina candidata com ISCOMATRIX™, adjuvante de antígeno particulado composto de antígeno, colesterol, fosfolípido e saponina, em camundongos e macacos para mostrar eficácia na indução de anticorpos neutralizantes fortes contra todos os sorotipos de DENV e proteção contra viremia (GOVINDARAJAN, 2015).

O ensaio clínico de fase I do MERCK usou voluntários adultos virgens de flavivírus que receberam as formulações V180, incluindo o adjuvante ISCOMATRIX™.

A vacina, quando combinada com ISCOMATRIX™, mostrou estar associada a eventos mais favoráveis quando comparada com formulações com adjuvantes de alumínio e formulações não adjuvadas e, em geral, todas as formulações foram bem toleradas (MANOFF, 2019).

### 2.7.3 A vacina da dengue e o efeito ADE

A ADE ocorre em indivíduos infectados por dengue que, anteriormente, haviam sido infectados com sorotipos diferentes do primeiro ou de outro flavivírus. ADE também pode ocorrer após uma resposta fraca à vacinação e este se torna um desafio na elaboração de uma vacina eficaz.

Foi demonstrado que os anticorpos anti-E e anti-prM aumentam a entrada do DENV nas células-alvo através do ADE mediado por  $Fc\gamma$  (HUANG *et al.*, 2006). Um estudo publicado em 2010 sugeriu que a resposta a epítopos de reatividade cruzada, como prM, pode ser uma parte do mecanismo de evasão imune do DENV. Além disso, eles aconselharam a redução da resposta anti-prM no projeto de vacinas contra a dengue para reduzir ADE (DEJNIRATTISAI *et al.*, 2010).

Um exemplo de vacina candidata DENV que foge da prM é uma vacina pré-clínica. Esta é uma vacina de partículas “virus like” (VLP) projetada para produzir

anticorpos contra o domínio EDIII viral e demonstrou diminuição de ADE em modelos animais (RAMASAMY *et al.*, 2018). Além disso, um estudo recente em 2019 usando simulações moleculares concluiu que anticorpos DENV de reatividade cruzada mais elevados estavam ligados a ADE mais elevado e que a fraca resposta imunológica à vacinação também se relaciona com maior efeito ADE (GOMEZ *et al.*, 2019). Em última análise, ADE é o principal fator causador na progressão da dengue autolimitada para DH e SCD (ST JOHN e RATHORE, 2019).

### **3. METODOLOGIA**

Para atender aos objetivos propostos, o estudo foi dividido em duas etapas:

**3.1 Etapa 1:** Revisão integrativa da literatura no período compreendido entre 2016 e 2021 a respeito da reinfeção de dengue

#### **3.1.1 Tipo de estudo**

Inicialmente realizou-se uma revisão integrativa da literatura associada ao tema de reinfeção da dengue. Tal pesquisa se justifica pela necessidade de conhecimento a respeito da real condição da abordagem científica diante dos casos de reinfeção pela dengue e a determinação da relevância do estudo de coorte retrospectivo que foi realizado na sequência.

A revisão integrativa de literatura foi conduzida em seis etapas:

- i) definição da questão de pesquisa;
- ii) delimitação dos critérios de inclusão e exclusão/amostragem ou busca dos dados;
- iii) coleta dos dados;
- iv) análise dos dados/análise dos achados;
- v) interpretação dos resultados;
- vi) síntese da revisão.

#### **3.1.2 Fonte de dados**

Para a construção das estratégias de busca foi utilizado o modelo PVO, ou Participantes, Variáveis e *Outcomes* (desfechos) (ANDRADE, 2014). Esses três elementos constitutivos da pergunta foram determinados da seguinte maneira:

P - Participantes: indivíduos infectados com o vírus da dengue;

V - Variáveis: subtipos virais responsáveis pela infecção;

O - *Outcomes* (desfechos): episódios de reinfecção pelos vírus da dengue e gravidade dos casos;

A busca foi realizada nos bancos de dados LILACS PubMed, EMBASE, BVS e WOS. A busca utilizou uma combinação de cinco descritores em ciências da saúde (DeCS) adaptados para cada base de dados nos idiomas português, inglês e espanhol: “dengue” AND “reinfecção” OR “reações cruzadas” AND NOT “COVID-19” OR “Zika” OR “Chikungunya” com filtro para dados dos últimos 5 anos.

A análise dos dados considerou os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos realizados nos últimos 5 anos, de 2016 a 2021;
- Estudos que forneceram texto completo on-line com acesso livre e gratuito;
- Pesquisas publicadas em inglês, português ou espanhol;
- Pesquisas que abordavam as condições de reinfecção pelo vírus da dengue;
- Pesquisas que abordavam a gravidade dos quadros de reinfecção;

Os critérios de exclusão são estudos sobre reações cruzadas ou reinfecções com os vírus causadores da Zika, Chikungunya e COVID-19 e outras diferentes patologias.

### **3.1.3 Análise dos dados**

A seleção de artigos seguiu as seguintes etapas:

- Seleção de artigos por meio dos descritores selecionados e adaptados para os diferentes bancos de dados.
- Exclusão de artigos duplicados encontrados em diferentes bancos de dados.
- Leitura dos títulos.
- Após a leitura do título, foi realizada a exclusão dos artigos que não estavam relacionados com o escopo da pesquisa.
- Leitura dos resumos.
- Após a leitura do resumo, foi realizada a exclusão dos artigos que não estavam relacionados com o escopo da pesquisa.
- Leitura na íntegra.

- Após a leitura na íntegra, foi realizada a exclusão dos artigos que não estavam relacionados com o escopo da pesquisa.
- Seleção dos artigos para análise.

Foram elaborados:

- Fluxograma ilustrando as etapas de seleção dos artigos selecionados.
- Quadros relacionando o ano da publicação, autor principal, local do estudo, quantidade da amostra, participantes, questão principal e conclusões.
- Quadros relacionando o tipo de estudo, medida de frequência e resultados.

A pesquisa identificou inicialmente 383 artigos dos quais 188 trabalhos resultantes da pesquisa no banco PubMed, 109 no banco EMBASE, 78 artigos obtidos pela BVS, 6 pela LILACS e 2 da WOS. Foram excluídos 8 artigos duplicados quando comparadas as cinco bases de dados. Também foram retirados da lista de seleção, segundo o título, os artigos que continham as seguintes palavras: “COVID-19”, “zika”, “vaccine”, “rubéola”, “*animal model*”, “*medical’s against dengue*” e “*import dengue*”.

Após essa etapa, restaram 160 artigos para a análise individual. Finalmente foram eliminados, pela leitura do resumo, 27 artigos relacionados especificamente à vacina da Dengue, 9 a respeito do cruzamento entre dengue e parasitoses, 15 artigos referentes ao efeito ADE, 16 trabalhos sobre o vetor de transmissão, 9 estudos a respeito da infecção cruzada com drogas, 10 envolvendo cruzamento com SarsCov-2, 2 artigos referentes à modelos matemáticos, 4 estudos ainda em desenvolvimento e sem publicação e outros 52 trabalhos que abordavam temas distantes do nosso escopo da revisão integrativa.

## **3.2 Etapa 2: Estudo de coorte retrospectivo dos notificados e nascidos a partir de 2001 nos 30 municípios participantes da campanha de vacinação**

### **3.2.1 Desenho do estudo**

Estudo de coorte retrospectivo das pessoas notificadas para a dengue na população nascida a partir de 2001 no Estado do Paraná. Foram utilizados os dados secundários dos casos de dengue notificados ao Sistema de informação de agravos de notificação- Sinan. Trata-se de um coorte retrospectivo por considerar o início do acompanhamento da população de estudo no momento de sua data de nascimento. O

desfecho de interesse, notificação da suspeita de dengue, foi monitorado utilizando-se os dados do Sinan disponibilizados pela SESA no período de 2001 a 2020.

O estado do Paraná, localizado na região sul do Brasil, possui 399 municípios e população estimada em 11.242.720 habitantes em 2016, ano em que ocorreu a campanha de vacinação contra dengue em 30 municípios selecionados por critérios epidemiológicos relacionados à intensidade de ocorrência da doença nesses locais. Essa campanha teve como público-alvo indivíduos de 9 a 44 anos em dois municípios e de 15 a 27 anos nos restantes municípios (PRETO, 2021). Neste estudo, incluímos os 30 municípios selecionados para a campanha de vacinação que notificaram casos de dengue durante o período de (2001 e 2020), por oportunizar a disponibilidade dos bancos de dados do Sinan para o projeto de pesquisa que avaliou a efetividade da vacina: “Avaliação da efetividade da vacina da dengue no Estado do Paraná”.

### **3.2.2 População de estudo**

A população de estudo foi selecionada a partir dos casos notificados ao Sinan com suspeita de dengue e cuja data de nascimento foi a partir 01/01/2001 nos 30 municípios do Estado do Paraná, que foram alvo da campanha de vacinação.

A disponibilidade desses dados nominais no período de 2001 a 2020 permitiu o acompanhamento das notificações de dengue e suas reinfecções e garantindo sua condição inicial como livre de infecção anterior registrada no Sinan.

### **3.2.3 Fontes de dados**

Todos os municípios participantes registram as notificações em um Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) composto por um banco de dados informatizado nominal que inclui informações de identificação e dados clínicos e laboratoriais dos casos suspeitos de doenças de notificação compulsória no país, atendidos na rede pública ou privada de saúde.

Nesse banco de dados, casos suspeitos de dengue são definidos como aqueles indivíduos que residem ou viajaram para uma área onde a transmissão da dengue é ativa, ou o vetor está presente, e que apresentam febre e pelo menos dois dos seguintes sintomas: náusea/vômito, erupção cutânea, mialgia/dor nas articulações, dor de cabeça/dor atrás dos olhos, petéquias/resultado positivo do teste do laço e baixa

contagem de glóbulos brancos. O caso notificado é posteriormente classificado pelo sistema de vigilância com base em informações de exames laboratoriais e clínico-epidemiológicos para sua confirmação (BRASIL, 2022).

Para a organização do banco de dados referente a este estudo foi realizada uma seleção das notificações de dengue presentes no Sinan no período de 2001 a 2020. Foram considerados no estudo os casos notificados com ou sem dengue. Os confirmados de dengue atenderam aos critérios clínicos (febre e pelo menos dois dos seguintes sintomas: mialgia, cefaleia, exantema, vômitos, náuseas, dor nas costas, alterações conjuntivais, artrite, artralguas, petéquias, leucocitose, prova do laço e dor retrocular) e critérios laboratoriais (IgM, NS1, identificação viral, PCR, histopatologia, imuno-histoquímica).

Também manteve-se a classificação da gravidade da dengue apresentada no Sinan que utiliza os seguintes critérios: para a determinação de casos de Dengue com Sinais de Alarme considera as informações de hipotensão, plaquetopenia, vômitos persistentes, sangramento de mucosas e outras hemorragias, elevação do hematócrito, dor abdominal, letargia e/ou irritabilidade, hepatomegalia e acúmulo de líquidos; Dengue Grave considera a presença de pelo menos um dos sinais/sintomas: pulso débil ou indetectável, pressão arterial convergente, tempo de enchimento capilar maior que 5 segundos, acúmulo de líquidos associado com insuficiência respiratória, taquicardia, extremidades frias, hipotensão (pressão arterial inferior a 90x60 mmHg), hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento em sistema nervoso central, relação AST/ALT>1000, miocardite e alteração do nível de consciência.

Para todos os indivíduos do coorte, obteve-se informação sobre:

- a) Nome;
- b) Data de nascimento;
- c) Sexo;
- d) Raça/cor
- e) Município de residência;

f) Presença de notificação da doença no período de acompanhamento de 2001 a 2020 (notificação com confirmação laboratorial com RT-PCR positivo / notificação com confirmação por critério clínico epidemiológico / notificação com descarte da doença/sem notificação)

g) Dados demográficos (escolaridade – ignorado / 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup> série incompleta do ensino fundamental / 4<sup>a</sup> serie completa do ensino fundamental / 5<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> serie incompleta do ensino fundamental / ensino fundamental completo / ensino médio incompleto / ensino médio completo / ensino superior incompleto / superior completo)

h) Dados demográficos (ocupação)

i) Data da notificação da doença (se houver)

j) Data do início dos sintomas da doença;

k) Presença dos sintomas (febre / cefaleia / náuseas / vomito / dor nas costas / artrite / artralgia intensa / dor retro orbital / petéquias /prova do laço positiva / mialgia / exantema / conjuntivite / leucopenia);

l) Resultado do sorotipo;

m) Presença de outras doenças (diabetes / hepatopatia / hipertensão arterial / doença autoimune / doença hematológica / doença renal crônica / doença ácido-péptica);

n) Se ocorreu hospitalização (sim/não);

o) Data da hospitalização;

p) Classificação da doença (dengue sem sinais de alarme / dengue com sinais de alarme / dengue grave / óbito por dengue);

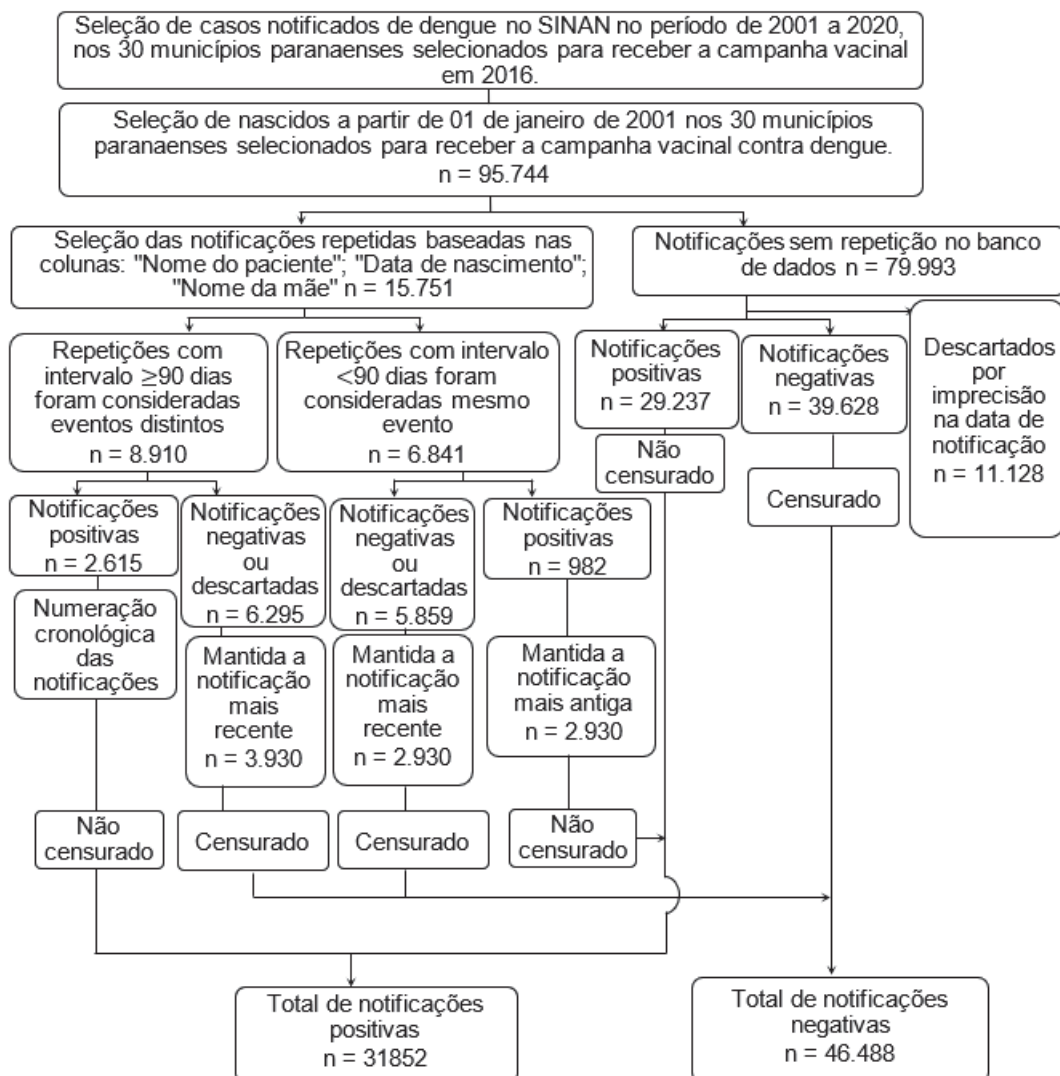
q) Data de início dos sinais de alarme;

r) Presença dos sinais de alarme (hipotensão postural / vômitos persistentes / dor abdominal intensa e contínua / letargia ou irritabilidade / hepatomegalia / queda abrupta de plaquetas / sangramento de mucosas ou outras hemorragias / aumento progressivo do hematócrito / acúmulo de líquidos);

- s) Data de início dos sinais de gravidade;
- t) Presença dos sinais de gravidade (extravasamento grave de plasma / sangramento grave / comprometimento grave de órgãos);
- u) Data do óbito;
- v) Critério de confirmação da dengue (laboratorial / clínico-epidemiológico / descartado)

Assim, as notificações disponíveis para o período foram selecionadas seguindo as seguintes etapas conforme apresentado na FIGURA 6.

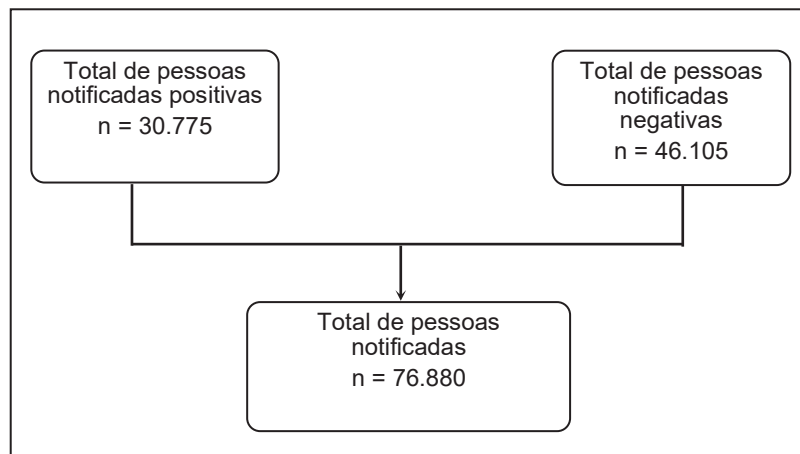
FIGURA 6 – SELEÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE NASCIDOS A PARTIR DE 2001 NOS 30 MUNICÍPIOS PARANAENSES



FONTE: Dados da pesquisa (2023)

As notificações selecionadas foram identificadas por indivíduos, uma vez que o mesmo indivíduo poderia apresentar mais de uma notificação, resultando na população de estudo apresentada na FIGURA 7.

FIGURA 7 – POPULAÇÃO DE ESTUDO REFERENTE AOS INDIVÍDUOS NOTIFICADOS NASCIDOS A PARTIR DE 2001 NOS 30 MUNICÍPIOS PARANAENSES



FONTE: Dados da pesquisa (2023)

Critérios adotados para a avaliação de duas infecções por DENV

- Duas notificações confirmadas da mesma pessoa por critérios laboratoriais ou clínico epidemiológicos realizadas em intervalo igual ou superior a 90 dias foram consideradas eventos distintos.
- Duas notificações confirmadas da mesma pessoa por critérios laboratoriais ou clínico epidemiológicos realizadas em intervalo menor que 90 dias foi considerado evento único e mantida a notificação mais antiga.
- Duas notificações descartadas da mesma pessoa por critérios laboratoriais ou clínico epidemiológicos realizadas em intervalo menor que 90 dias foi considerado evento único e mantida a notificação mais recente.

A partir da identificação da população de estudo, utilizou-se o critério para avaliação de duas ou mais infecções.

### 3.2.4 Análise estatística

Para estimar as taxas notificação de infecção e reinfecção, utilizamos o programa de estatística STATA® para a geração de planilhas com dados oriundos do

Sinan e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). As taxas de incidência acumulada de notificação e de infecção por dengue por município foram calculadas utilizando como denominador o número de nascidos vivos dos respectivos municípios no período de 2001 e 2020, assim como para o período restrito à presença de notificações por dengue no município.

### **3.2.5 Análise dos dados**

Os bancos de dados foram constituídos em planilha Excel 2016, e analisados no programa Epi-Info versão 7.0 e no programa estatístico STATA versão 14.

Foi realizada uma análise descritiva apresentando o perfil dos participantes, considerando o quantitativo de infecções e reinfecções da dengue por critério laboratorial e clínico epidemiológico, assim como os subtipos virais envolvidos.

Para fins de determinação dos possíveis fatores associados com os casos de reinfecção foram apresentadas as taxas da dengue por critério laboratorial e critério clínico-epidemiológico de acordo com a manifestação da doença com e sem sinais de alarme e dengue grave.

### **3.3 Aspectos éticos**

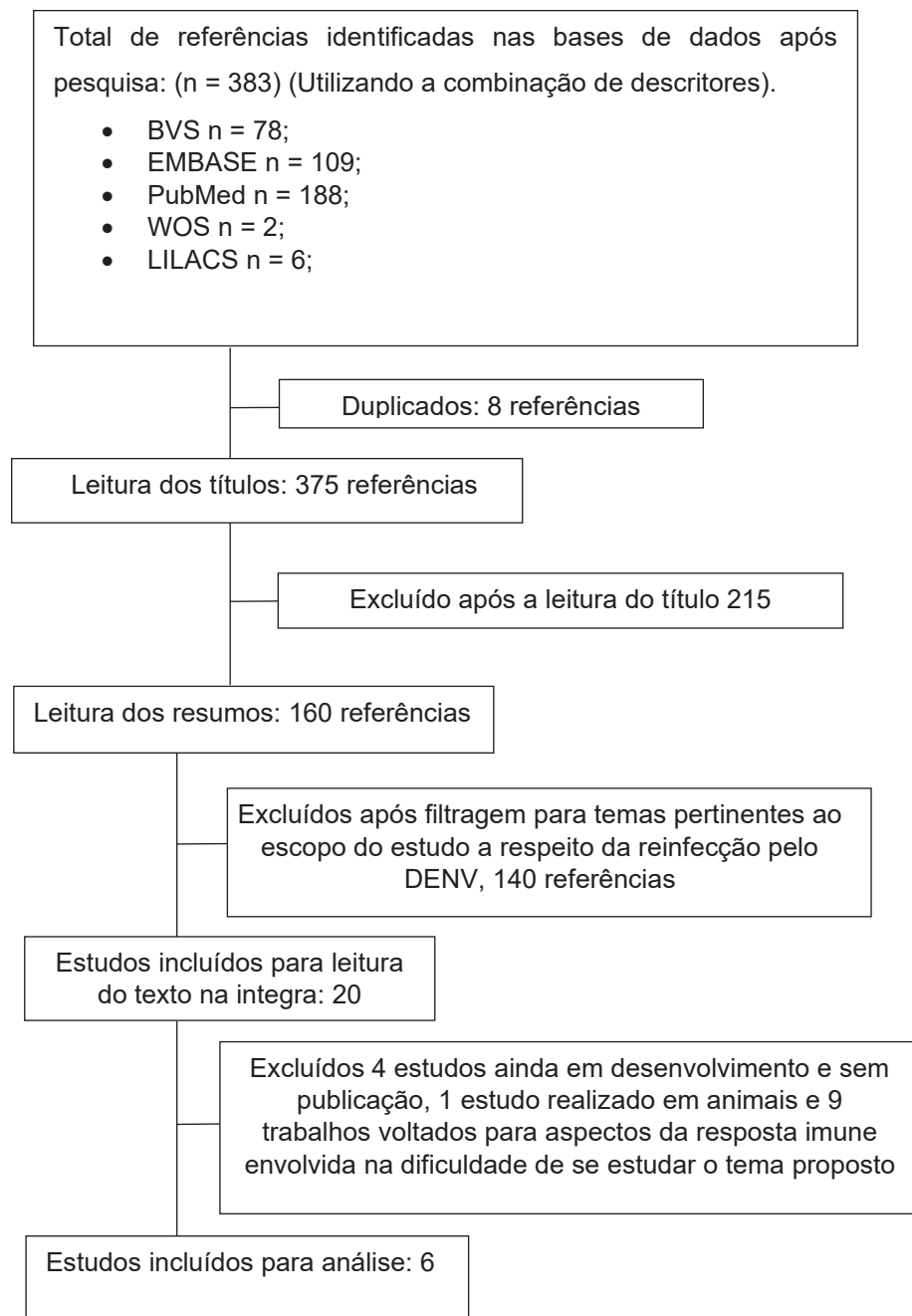
Este estudo seguiu as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Setor Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), parecer do Projeto Original CEP/SCS – PB nº 1.842.699 de 30 de novembro de 2016, com o parecer da última Emenda CEP/HT – PB número 35.234.903 de 10 de fevereiro de 2022.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Resultados: Etapa 1 - Revisão integrativa**

A aplicação dos descritores permitiu classificar 383 artigos dos quais 188 resultantes da pesquisa no banco PubMed, 109 no banco EMBASE, 78 obtidos pela BVS, 6 pela LILACS e 2 através da WOS. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 artigos foram escolhidos para serem lidos na íntegra e 14 destes foram eliminados por não satisfazerem o escopo, restando 6 artigos no conjunto final, conforme a FIGURA 8.

FIGURA 8– FLUXO DE INCLUSÃO DE ARTIGOS A RESPEITO DA REINFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE



FONTE: O autor (2023)

Das seis publicações selecionadas, quatro foram encontradas na base de dados EMBASE e duas na MEDLINE/Pubmed. Dos seis estudos, quatro foram publicados em 2019 e 2020 com dois trabalhos em cada ano.

Os Estados Unidos da América (EUA) conduziram dois estudos na Nicarágua, a Colômbia conduziu dois estudos locais e o México, com estudo regional e a Inglaterra,

conduzindo um estudo no Vietnam, contribuíram com um estudo cada. Não foram identificadas publicações referentes ao Brasil nesta revisão.

Em relação ao tipo de estudo realizado, predominou o desenho de coorte prospectivo com quatro publicações selecionadas e houve predomínio de publicações com a temática reinfecção sem a identificação de subtipos virais. A TABELA 1 apresenta um resumo da distribuição dos estudos de acordo com o método de pesquisa e os tipos de reinfecção analisados.

Em relação ao tipo de reinfecção estudada, aqueles trabalhos que tratam da reinfecção em âmbito geral, sem diferenciar os subtipos virais representam a maioria dos estudos com quatro trabalhos selecionados. A quantidade de artigos relacionados à reinfecção heteróloga e homóloga foi o mesmo, um trabalho sobre cada um dos temas.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS DE ACORDO COM O MÉTODO DE PESQUISA E O TIPO DE REINFECÇÃO ESTUDADA

<b>Variáveis</b>	<b>n (6)</b>	<b>%</b>
Método de pesquisa		
Coorte prospectivo	4	66,6
Transversal	2	33,3
Tipo de reinfecção		
Homóloga	1	16,7
Heteróloga	1	16,7
Sem identificação de subtipos virais	4	66,6

FONTE: O autor, (2023)

O QUADRO 1 apresenta as questões principais dos estudos, de acordo com autor principal, ano, participantes, amostra, localização, questão principal e conclusões.

QUADRO 1 - ESTUDOS ENCONTRADOS DE ACORDO COM AUTOR PRINCIPAL, ANO, PARTICIPANTES, AMOSTRA, LOCALIZAÇÃO, QUESTÃO PRINCIPAL E CONCLUSÕES

Primeiro Autor	Ano	Participantes	Amostra	Localização	Questão Principal	Conclusões
Amaya	2020	Moradores da localidade com média de idade 34,2 anos (6 - 95)	1196	Axochiapan e Tepalcingo, Estado de Morelos, México	Avaliar o papel da imunidade humoral contra o DENV.	Indivíduos que foram expostos duas vezes ou mais à infecção por DENV apresentam menor risco de reinfecção, evidenciando o papel da imunidade cruzada e sua associação com proteção.
Velandia	2020	Crianças e adultos voluntários, moradores de regiões rurais	1318	Colômbia	Determinar a prevalência de anticorpos IgM e IgG da dengue em crianças e adultos saudáveis em áreas urbanas e rurais de sete regiões endêmicas diferentes na Colômbia.	Confirmou a ampla e permanente circulação do DENV na Colômbia e as altas taxas de infecção e reinfecção sofridas por seus habitantes.
Aguas	2019	Crianças em idade escolar.	200	Vietnam	Esclarecer como as interações de sorotipo modulam o risco de doença clínica no ano seguinte à coleta de soro positivo.	As sequências de infecções que produziram maior risco de dengue na infecção secundária são DENV1, seguido de DENV2; DENV1 seguido por DENV4; DENV2 seguido por DENV3; e DENV4 seguido por DENV3.
Tsang	2019	Crianças com idade entre 2 e 14 anos	5086	Manágua, Nicarágua	Caracterizar como o histórico de infecção modula os riscos de infecção por DENV e doença clínica subsequente.	Uma infecção anterior está associada a um risco menor de reinfecção por DENV, enquanto duas ou mais estão associadas a um risco maior de uma nova infecção, em comparação com crianças virgens de DENV. Entre as crianças com infecção anterior, os títulos intermediários de anticorpos aumentam, enquanto os títulos elevados diminuem o risco de infecção subsequente, em comparação com os títulos indetectáveis.

Castro	2018	Crianças em idade escolar.	347	Anapoima e Apulo, Colômbia	Identificar os fatores associados à infecção e reinfecção por DENV em um grupo de escolares de 4 a 14 anos em dois municípios colombianos.	A avaliação dos fatores de risco mostrou que crianças com idade igual ou superior a 8 anos residentes nos municípios há mais de 7 anos apresentaram maior chance de serem infectadas ou reinfecções. Da mesma forma, nutrição deficiente, falta de abastecimento de água, serviço de esgoto ou serviços de coleta de lixo podem aumentar a probabilidade de infecções por dengue. Os levantamentos indicaram que os pais têm práticas pouco saudáveis e baixo conhecimento sobre a transmissão da doença, o que pode resultar no aumento de criadouros do mosquito, permitindo a transmissão sustentada da dengue.
Waggoner	2016	Crianças com idade entre 2 e 14 anos	2892	Manágua, Nicarágua	Verificar se a infecção com qualquer um dos 4 sorotipos de vírus da dengue relacionados (DENV-1-4) resulta em imunidade vitalícia à reinfecção homotípica.	Quatro pacientes com reinfecções homotípicas de DENV foram identificados e confirmados

FONTE: O autor (2023)

Dentre os estudos selecionados, o resultado do estudo colombiano (VELANDIA, 2020) aponta a prevalência de anticorpos contra a dengue na população geral através de amostras de sangue submetidas à pesquisa de IgM e IgG seguida de identificação viral pelo exame PCR. O DENV-2 foi aquele que apresentou a maior frequência (48,4%) seguido pelo DENV-1 (37,8%).

As menores prevalências ocorrem para o DENV-3 (7,8%) e DENV-4 (4,5%). Infecções primárias correspondem a 9,6% contra 19,1% de secundárias. Quanto às

coinfecções, (DENV-1) + (DENV-2) ocorre em 6,2% dos casos e (DENV-2) + (DENV-3) em 1% deles.

Em outro estudo também realizado na Colômbia (CASTRO-BONILLA, 2018), amostras de sangue de crianças foram analisadas por IgM e IgG e, em caso positivo, submetidas aos exames de teste rápido da dengue (NS1) e PCR. Destas, 87,9% apresentavam infecções prévias, 12,7% infecções assintomáticas e 32% foram considerados casos de reinfecção.

No México, um estudo prospectivo (AMAYA-LARIOS, 2020) de 2,5 anos de duração, buscou a associação entre o soro estado e o risco de infecção pelo DENV. Amostras de sangue foram coletadas a cada 6 meses para a realização do status sorológico. Os resultados indicaram que indivíduos com ao menos duas infecções anteriores possuem menor risco de reinfecção quando comparados aos soronegativos (RR=0,49).

Um estudo longitudinal em andamento na Nicarágua chamado *Pediatric Cohort Study* (PDCS) (WAGGONER, 2016) coleta amostras de sangue de indivíduos com suspeita de infecção por dengue e submete à avaliação de exames PCR e *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). Os casos são divididos em três grupos:

- Caso-A: caso suspeito de dengue;
- Caso-B: caso de doença febril indiferenciada;
- Caso-C: caso febril sugestivo de outra doença;

Dentre os casos-C, 130 indivíduos confirmaram infecção por dengue sendo 32 deles com repetidas infecções sintomáticas e 29 (87,8%) identificados como infecção secundária, dos quais 13,8% se tratavam de reinfecções homotípicas (infecções pelo mesmo tipo viral).

No estudo de coorte dinâmica realizada no Vietnã (AGUAS, 2019), duas amostras de sangue foram coletadas nas fases aguda e convalescente (na alta). As amostras foram submetidas aos exames NS1 e PCR. Uma vez confirmado o caso de dengue, identificou-se o sorotipo com o teste de neutralização por redução de placas de lise (PRNT50).

O estudo mostra que a imunidade inicial a qualquer sorotipo oferece redução substancial do risco de doença contra qualquer outro sorotipo (RR=0,81). Mostrou também que quanto maiores os títulos de anticorpos maiores são os benefícios. Determinou ainda quais sequências produziram maiores riscos na infecção secundária: DENV-1 seguido de DENV-2, DENV-1 seguido de DENV-4, DENV-2 seguido de DENV-3 e DENV-4 seguido de DENV-3. O QUADRO 2 apresenta os principais resultados de acordo com autor principal, ano, tipo de estudo, medida de frequência, resultados e valores.

QUADRO 2 - ESTUDOS ENCONTRADOS DE ACORDO COM AUTOR PRINCIPAL, ANO, TIPO DE ESTUDO, MEDIDA DE FREQUÊNCIA, RESULTADOS E VALORES.

Primeiro Autor	Ano	Tipo de estudo	Medida de frequência	Resultados	Valores
Amaya	2020	Coorte prospectivo	Incidência	Em indivíduos com pelo menos duas infecções anteriores, o risco de nova infecção foi menor em comparação com um grupo soronegativo ajustada para idade e localidade	RR=0,49; IC=95% (0,24 - 0,98)
Velandia	2020	Estudo transversal	Prevalência	O sorotipo DENV-2 foi detectado com mais frequência, seguido de DENV-1. Os sorotipos menos observados foram o DENV-3 e o DENV-4 respectivamente.	DENV-2: 43,2%; DENV-1: 37,8%; DENV-3: 7,2%; DENV-4: 4,5%
Aguas	2019	Coorte prospectivo	Incidência	Crianças com anticorpos neutralizantes detectáveis para qualquer um dos 4 sorotipos são menos propensas a adoecer clinicamente (independentemente do sorotipo infectante), em comparação com crianças virgens. Considerando os indivíduos com título de Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT50) acima de 80 contra qualquer sorotipo leva a um risco relativo ainda menor e	Anticorpos detectáveis para qualquer sorotipo: OR = 0,752 (0,577-0,979); p = 0,0346  PRNT50>80: OR = 0,643 (0,483-0,856); p = 0,0025

				estatisticamente mais significativo.	
Tsang	2019	Coorte prospectivo	Incidência	Uma infecção anterior está associada a um risco de reinfeção por DENV menor, enquanto duas ou mais estão associadas a um risco maior de uma nova infecção, em comparação com crianças virgens de DENV. Crianças com idade > 8 anos apresentam riscos maiores de infecção e doenças subsequentes, do que seus pares mais jovens.	1 infecção anterior: Risco 54% menor >2 infecções anteriores: Risco 91% maior  Crianças >8 anos: Risco de infecção: 55% maior Risco de doenças subsequentes: 120% maior
Castro	2018	Estudo transversal	Prevalência	O teste de IgG indireto determinou as taxas de prevalência de infecções prévias, e destas, determinou a prevalência de infecções assintomáticas e reinfeções.	Infecção prévia: 87,9% Infecção assintomática: 12,7% Reinfeções: 32,0%
Waggoner	2016	Coorte prospectivo	Incidência	Identificou reinfeções homotípicas de DENV entre 29 infecções repetidas de DENV com confirmação do sorotipo. Identificou também o período de ocorrência após a infecção inicial.	Taxa de reinfeção homotípica: 13,8% Período de ocorrência: 325 - 621 dias após a infecção inicial

FONTE: O autor (2023)

## 4.2 Resultados: Etapa 2 - Estudo de coorte retrospectivo

Foram notificadas ao Sinan 76.880 pessoas com suspeita de dengue com data de nascimento entre 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2020 nos 30 municípios estudados. Dentre essas pessoas, 30.775 apresentaram pelo menos um episódio de dengue e 46.105 foram notificadas, porém não houve confirmação da doença considerando os casos em branco ou ignorados. Dentre os que apresentaram dengue, 1026 apresentaram um segundo episódio da doença, 20 apresentaram 3 episódios da doença e 1 apresentou 4 episódios conforme a TABELA 2.

TABELA 2 - NÚMERO TOTAL DE NOTIFICAÇÕES E RESPECTIVO NÚMERO DE PESSOAS COM INFECÇÕES E REINFECÇÕES NA POPULAÇÃO DE ESTUDO DURANTE O PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO (2001 A 2020).

Classificação	Pessoas notificadas (n)	(%)
Não dengue	46.105	59,20
1 infecção	29.728	38,67
2 infecções	1.026	1,33
3 infecções	20	0,03
4 infecções	1	0,00
Total	76.880	100

FONTE: O autor 2023

A Identificação de uma coorte existente adequada consistiu em 76.880 pessoas notificadas por dengue em pessoas nascidas a partir de 2001 nos 30 municípios, distribuídas conforme apresentado na TABELA 3.

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS 76.880 PESSOAS NOTIFICADAS POR DENGUE ENTRE 2001 E 2020 NASCIDAS A PARTIR DE 2001 DISTRIBUÍDAS PELO ANO DE NOTIFICAÇÃO.

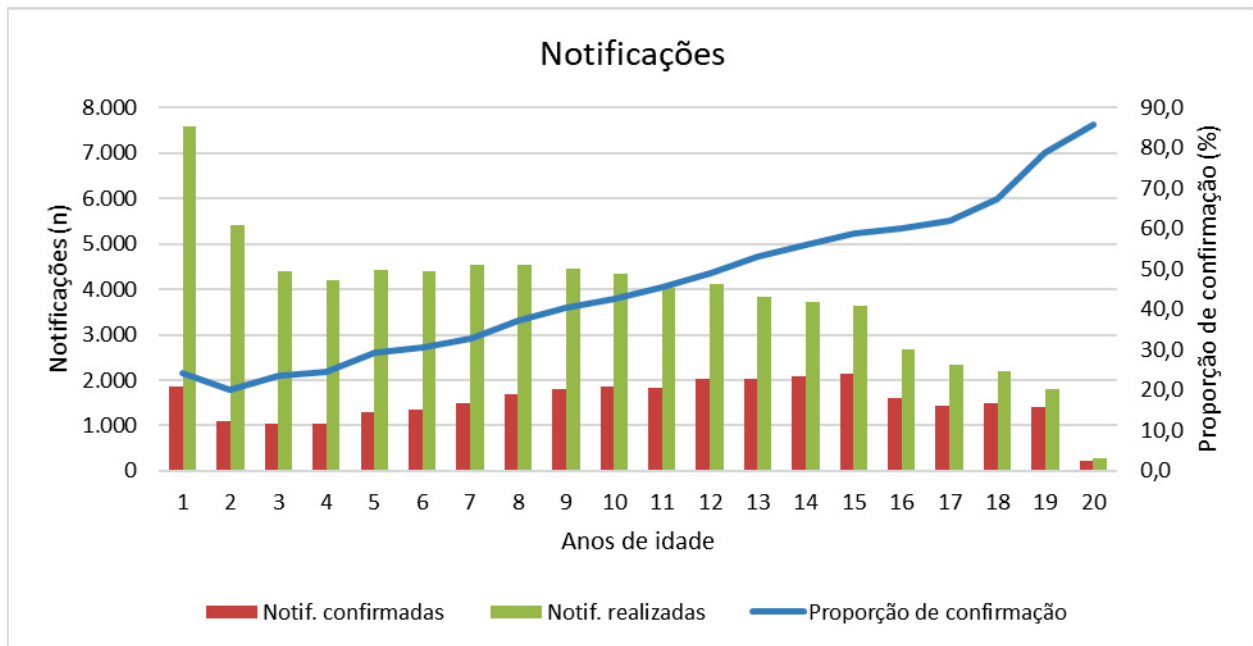
Ano de notificação	sem dengue	1 episódio	2 episódios	3 episódios	4 episódios	Total	Confirmações	% de confirmações
2002	52	10	1	0	0	63	11	17,46
2003	44	34	1	0	0	79	35	44,30
2004	38	2	0	0	0	40	2	5,00
2005	30	6	0	0	0	36	6	16,67
2006	81	6	1	0	0	88	7	7,95
2007	748	282	27	1	0	1.058	310	29,30
2008	1.161	51	8	0	0	1.220	59	4,84
2009	897	24	5	0	1	927	30	3,24
2010	1.927	1.016	88	2	0	3.033	1.106	36,47
2011	3.014	1.079	131	8	0	4.232	1.218	28,78
2012	620	25	3	0	0	648	28	4,32
2013	3.115	998	108	3	0	4.224	1109	26,25
2014	3.207	954	83	4	0	4.248	1041	24,51
2015	3.897	1.395	130	0	0	5.422	1.525	28,13
2016	6.613	3.897	277	2	0	10.789	4.176	38,71
2017	3.881	157	6	0	0	4.044	163	4,03
2018	2.808	49	5	0	0	2.862	54	1,89
2019	11.224	2.702	133	0	0	14.059	2.835	20,17
2020	2.748	17.041	19	0	0	19.808	17.060	86,12
Total	46.105	29.728	1.026	20	1	76.880	30.775	40,03

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

Dentre o total de pessoas notificadas no período, 40,03% foram confirmadas para infecção pelo vírus da dengue por critérios laboratoriais e/ou clínico epidemiológico.

A taxa de confirmação das notificações realizadas no período é apresentada no GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1 – TOTAL DE NOTIFICAÇÕES, CONFIRMAÇÕES E PROPORÇÃO DE CASOS CONFIRMADOS DE ACORDO COM A IDADE NA OCORRÊNCIA, NO PERÍODO 2001A 2020 NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ



FONTE: O autor (2023)

Observa-se uma elevação na proporção de confirmação de confirmação das notificações com o aumento da idade da pessoa no momento do episódio.

TABELA 4 - ANO DA NOTIFICAÇÃO DOS PRIMEIROS CASOS DE DENGUE POR MUNICÍPIO, NÚMERO TOTAL DE NASCIDOS VIVOS NO PERÍODO E NÚMERO TOTAL DE NASCIDOS VIVOS A PARTIR DO ANO EM QUE SURGIRAM OS PRIMEIROS CASOS.

Município de residência das pessoas notificadas	Ano em que surgiram as primeiras notificações de dengue no município (entre os nascidos a partir de 2001)	Número de nascidos vivos no período (2001 a 2020)	Número de nascidos vivos no período em que ocorreram as primeiras notificações
Assaí	2007	4.410	2.911
Bela Vista do Paraíso	2007	4.028	2.864
Boa Vista da Aparecida	2010	2.333	1.237
Cambará	2004	6.215	5.188
Cambé	2002	25.679	25.679
Cruzeiro do Sul	2010	1.394	753
Foz do Iguaçu	2002	93.189	93.189
Ibiporã	2002	13.674	13.674
Iguaraçu	2010	1.085	699
Itambaracá	2010	1.663	782
Jataizinho	2007	3.509	2.459

Leópolis	2003	943	829
Londrina	2002	139.465	139.465
Mandaguari	2007	8.834	6.259
Marialva	2002	8.875	8.875
Maringá	2002	92.028	92.028
Maripá	2007	1.341	964
Munhoz de Melo	2007	881	636
Paiçandu	2003	10.504	9.504
Paranaguá	2002	49209	49.209
Porecatu	2003	3.392	2.896
Santa Fé	2002	2.478	2.478
Santa Izabel do Ivaí	2007	2.122	1.466
Santa Terezinha de Itaipú	2006	6.098	4.552
Sarandi	2002	26.562	26.562
Sertanópolis	2007	3.883	2.628
São Jorge do Ivaí	2007	1.133	764
São Miguel do Iguaçu	2002	8.123	8.123
São Sebastião da Amoreira	2010	2.363	1.250
Tapira	2007	1.423	953
Total		526.836	508.876

---

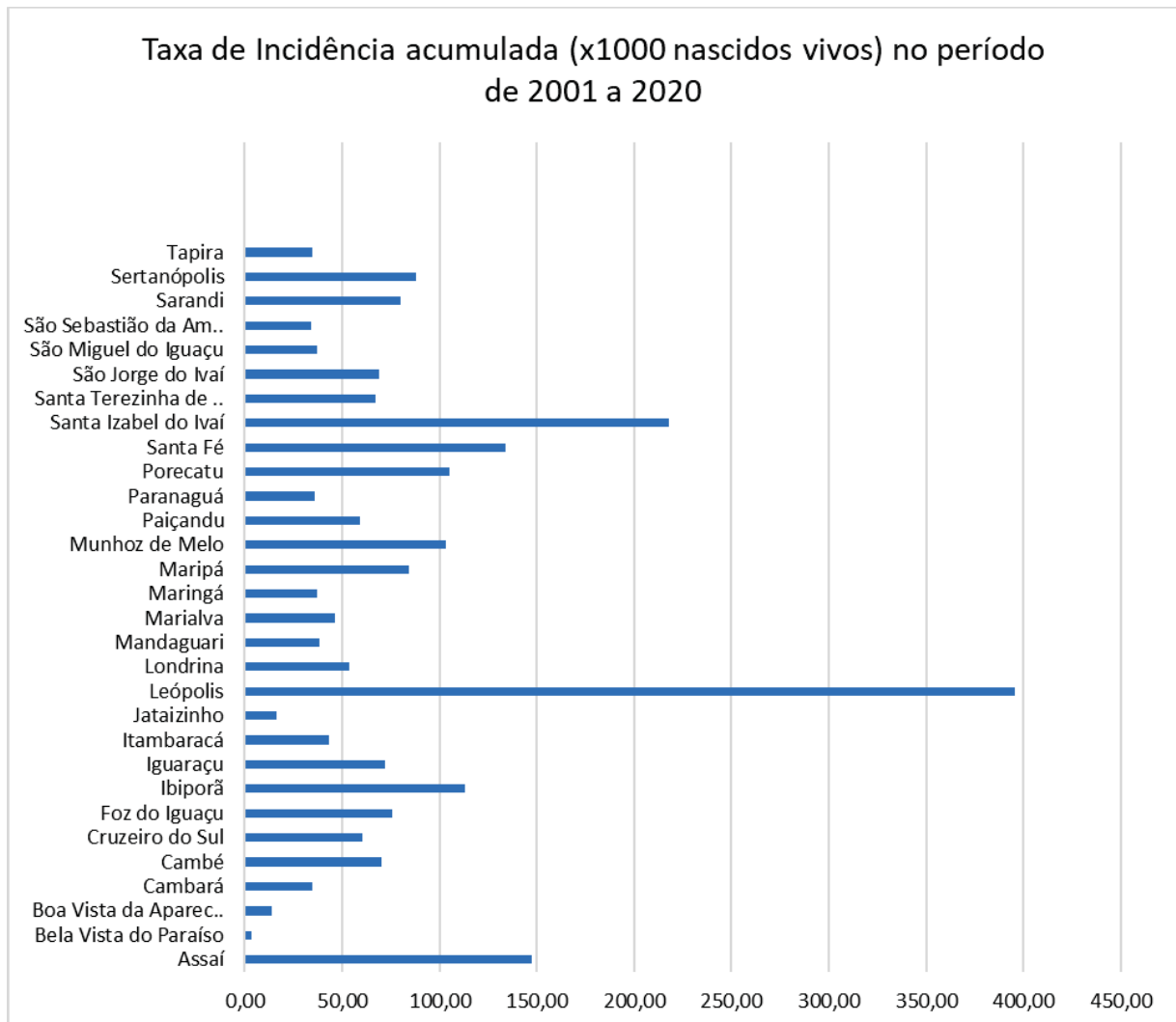
FONTE: O autor 2023

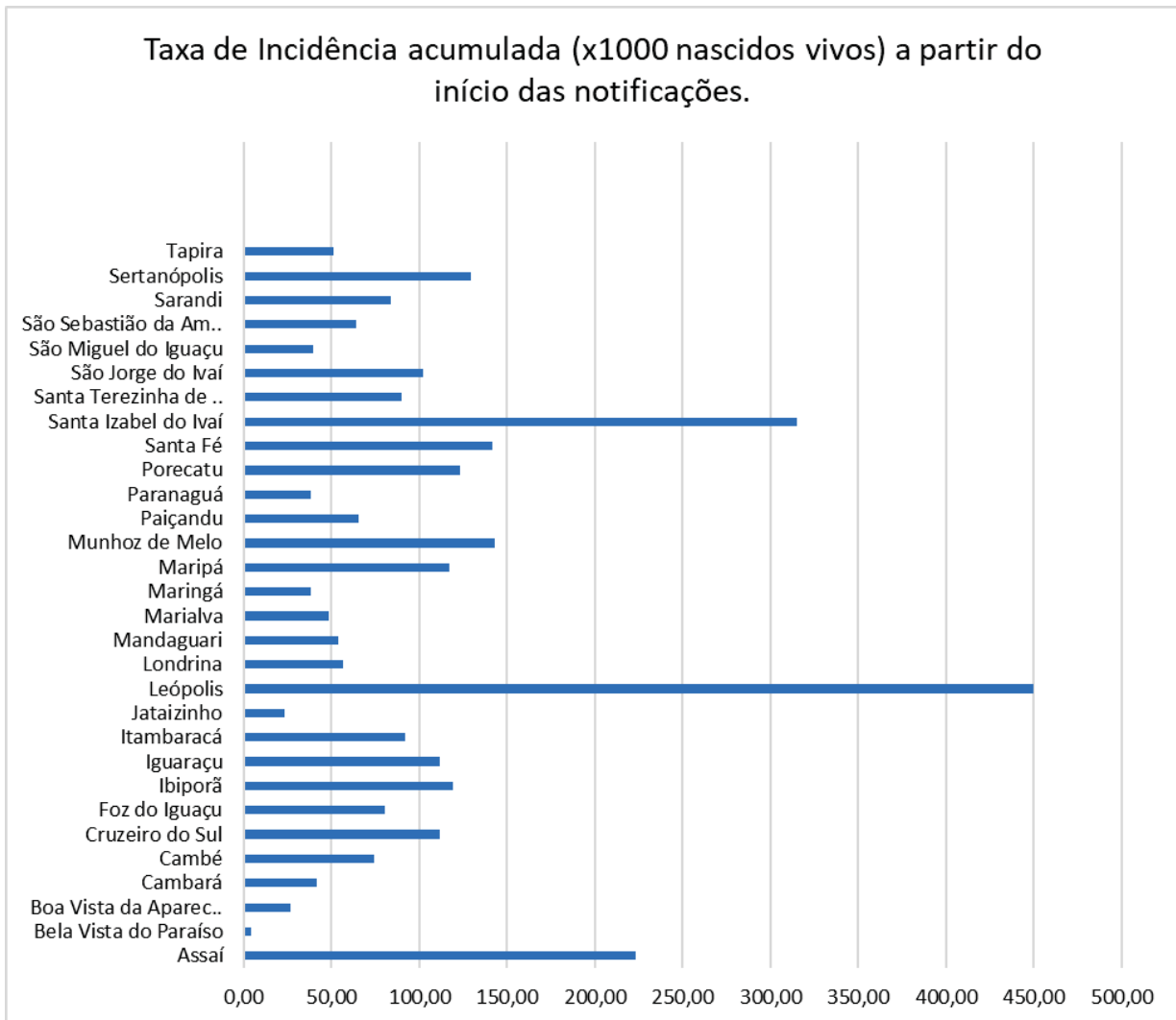
TABELA 5 - TAXAS DE INCIDÊNCIA ACUMULADA NO PERÍODO TOTAL (2001 A 2020) E NO PERÍODO ESPECÍFICO COM NOTIFICAÇÃO DA DOENÇA NO MUNICÍPIO POR MUNICÍPIO REFERENTE À PRIMEIRA INFECÇÃO.

Município de residência das pessoas notificadas	Número de pessoas com confirmação de dengue 1 <sup>a</sup> . infecção.	Número total de notificações - confirmadas ou não	Proporção de notificações positivas (%)	Taxa de Incidência acumulada (x1000 nascidos vivos) no período de 2001 a 2020	Taxa de Incidência acumulada (x1000 nascidos vivos) a partir do início das notificações.
Assaí	651	1.104	58,97	147,62	223,63
Bela Vista do Paraíso	13	196	6,63	3,23	4,54
Boa Vista da Aparecida	33	106	31,13	14,14	26,68
Cambará	215	539	39,89	34,59	41,44
Cambé	1.807	5.038	35,87	70,37	74,29
Cruzeiro do Sul	84	153	54,90	60,26	111,55
Foz do Iguaçu	7.055	12.850	54,90	75,71	80,68
Ibiporã	1.548	3.229	47,94	113,21	119,27
Iguaraçu	78	130	60,00	71,89	111,59
Itambaracá	72	170	42,35	43,30	92,07
Jataizinho	58	193	30,05	16,53	23,59
Leópolis	373	1.878	19,86	395,55	449,94
Londrina	7.482	25.115	29,79	53,65	56,57
Mandaguari	338	594	56,90	38,26	54,00
Marialva	413	851	48,53	46,54	48,84
Maringá	3.399	8.212	41,39	36,93	38,62
Maripá	113	213	53,05	84,27	117,22
Munhoz de Melo	91	146	62,33	103,29	143,08
Paçandu	624	1.442	43,27	59,41	65,66
Paranaguá	1.782	4.383	40,66	36,21	38,21
Porecatu	357	823	43,38	105,25	123,27
Santa Fé	332	504	65,87	133,98	141,46
Santa Izabel do Ivaí	462	610	75,74	217,72	315,14
Santa Terezinha de Itaipú	410	904	45,35	67,24	90,07
São Jorge do Ivaí	78	174	44,83	68,84	102,09
São Miguel do Iguaçu	304	828	36,71	37,42	39,60
São Sebastião da Amoreira	80	336	23,81	33,86	64,00
Sarandi	2.133	4.069	52,42	80,30	83,97
Sertanópolis	341	1.958	17,42	87,82	129,76
Tapira	49	132	37,12	34,43	51,42
Total	30.775	76.880	40,03	147,62	223,63

FONTE: O autor (2023)

GRÁFICO 2 – COMPARAÇÃO ENTRE AS TAXAS DE INCIDÊNCIA ACUMULADA NO PERÍODO DO ESTUDO (2001 – 2020) E A TAXA DE INCIDÊNCIA ACUMULADA A PARTIR DO SURGIMENTO DO PRIMEIRO CASO DA DOENÇA NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.





FONTE: O autor (2023)

A despeito do período, de acordo com o GRÁFICO 2, há semelhança no comportamento das taxas de incidência no período total do estudo e no período a partir do surgimento do primeiro caso da doença no município.

TABELA 6 – DISTRIBUIÇÃO DA FAIXA ETÁRIA NA PRIMEIRA OCORRÊNCIA DE DENGUE CONFORME O NÚMERO DE EPISÓDIOS DE DENGUE REGISTRADOS NO PERÍODO ENTRE 2001 E 2020 NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ

Faixa Etária (anos de idade)	Sem dengue (n) (%)	1 episódio (n) (%)	2 episódios (n) (%)	3 e 4 episódios (n) (%)	Total (n) (%)
< 1	5.738 (12,45)	1.807 (6,08)	39 (3,80)	0 (0,00)	7584 (9,86)
1 a 4	13.961 (30,28)	4.253 (14,31)	194 (18,91)	4 (20,00)	18.412 (23,95)
5 a 9	14.108 (30,60)	7.785 (26,19)	388 (37,82)	11 (50,00)	22.292 (29,00)
10 a 14	9.210 (19,98)	9.759 (32,83)	339 (33,04)	6 (30,00)	19.314 (25,12)
15 a 19	3.088 (6,70)	6.124 (20,60)	66 (6,43)	0 (0,00)	9278 (12,07)
Total	46.105 (100,00)	29.728 (100,00)	1.026 (100,00)	21 (100,00)	76.880 (100,00)

FONTE: O autor 2023

Observa-se a maior concentração de casos de reinfecção da doença na faixa etária compreendida entre 5 e 9 anos de idade no primeiro episódio.

TABELA 7 – PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA POPULAÇÃO ESTUDADA NO PERÍODO DE 2001 A 2020 NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ

Sexo	Sem dengue (n=46.105) (59,97%)	1 episódio (n=29.728) (38,67%)	2 episódios (n=1026) (1,33%)	3 episódios (n=20) (0,03%)	4 episódios (n=1) (0,00%)	Total (n=76.880) (100,00%)
Feminino	21.970 (47,65%)	14.555 (48,96%)	509 (49,61%)	12 (60,00%)	1 (100,00%)	37.047 (48,19%)
Masculino	24.135 (52,35%)	15.173 (51,04%)	517 (50,39%)	8 (40,00%)	0	39.833 (51,81%)
<b>Raça</b>						
Ignorado	3307 (71,73%)	2367 (7,96%)	70 (6,82%)	1 (5,00%)	0	5.745 (7,51%)
Amarela	367 (0,80%)	310 (1,04%)	12 (1,17%)	0	0	689 (0,90%)
Branca	34.400 (74,61%)	20.567 (69,18%)	719 (70,08%)	14 (70,00%)	1 (100,00%)	55.701 (72,77%)
Parda	6.450 (13,99%)	5.331 (17,93%)	170 (16,57%)	4 (20,00%)	0	11.955 (15,62%)
Preta	1.362 (2,95%)	929 (3,13%)	37 (3,61%)	1 (5,00%)	0	2.329 (3,04%)
Índigena	82 (0,17%)	47 (0,16%)	0	0	0	129 (0,17%)
<b>Escolaridade</b>						
Ignorado	33.571 (72,81%)	17.324 (58,28%)	665 (64,81%)	14 (70,00%)	1 (100,00%)	51.575 (67,09%)
1ª a 4ª série incompleta do EF	3.488 (7,57%)	2.010 (6,76%)	83 (8,09%)	1 (5,00%)	0	5.582 (7,26%)
4ª série completa do EF	1.263 (2,74%)	976 (3,28%)	54 (5,26%)	2 (10,00%)	0	2.295 (2,99%)
5ª à 8ª série incompleta do EF	4.304 (9,34%)	4.444 (14,95%)	144 (14,03%)	2 (10,00%)	0	8.894 (11,57%)
Ensino fundamental completo	934 (2,03%)	1.096 (3,69%)	31 (3,02%)	1 (5,00%)	0	2.062 (2,68%)
Ensino médio incompleto	1.745	2.646	41	0	0	4.432

	(3,78%)	(8,90%)	(4,00%)			(5,76%)
Ensino médio completo	682 (1,48%)	1.026 (3,45%)	8 (0,78%)	0	0	1.716 (2,23%)
Educação superior incompleta	79 (1,71%)	181 (0,61%)	0	0	0	260 (0,34%)
Superior completo	39 (0,08%)	25 (0,08%)	0	0	0	64 (0,08%)

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

A população masculina representou 51,81% e a feminina 48,19%. A proporção de confirmação de casos de dengue a raça branca obteve a maior participação no resultado do estudo e, desconsiderando o grupo ignorado para escolaridade, a maioria da população afetada possui formação entre a 5ª e 8ª série incompleta do ensino fundamental.

TABELA 8 – GRAVIDADE DA DOENÇA REGISTRADA NAS NOTIFICAÇÕES DE ACORDO COM AS INFECÇÕES E REINFECÇÕES NOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ

	sem dengue		1ª ocorrência		2ª ocorrência		3ª ocorrência		4ª ocorrência		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Sem dengue	46.105	100,0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	46.105	59,1
Dengue	0	0,0	30.352	98,6	1.016	97,0	20	95,2	1	100,0	31.389	40,3
Dengue sin. al.	0	0,0	372	1,2	29	2,8	0	0,0	0	0,0	401	0,5
Dengue grave	0	0,0	51	0,2	2	0,2	1	4,8	0	0,0	54	0,1
Total	46.105	100,0	30.775	100,0	1.047	100,0	21	100,0	1	100,0	77.949	100,0

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

Observa-se o quadro de dengue como o mais prevalente independente do episódio em que ocorra. Quando consideramos os casos de dengue com sinais de alarme, desprezando os casos de dengue que são os mais frequentes independentemente da ocorrência, ela prevalece na 2ª ocorrência da doença enquanto a dengue grave na 3ª ocorrência.

TABELA 9 – SINTOMAS PRESENTES NAS DISTINTAS OCORRÊNCIAS DA DENGUE E COMPARAÇÃO ENTRE PRIMEIRA E SEGUNDA INFECÇÃO NA POPULAÇÃO DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 – 2020

	sem dengue		1ª ocorrência		2ª ocorrência		3ª ocorrência		4ª ocorrência		Total		Razão de prevalência (RP)*
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Febre	21.732	47,14	18.249	59,30	778	74,31	15	71,43	1	100	40.775	52,31	0,84
Cefaleia	14.208	30,82	15.921	51,73	751	71,73	17	80,95	1	100	30.898	39,64	1,12
Mialgia	11.805	25,60	14.576	47,36	699	66,76	15	71,43	1	100	27.096	34,76	1,23
Náusea	8.338	18,08	7.093	23,05	386	36,87	12	57,14	1	100	15.830	20,31	0,85

Vomito	7.904	17,14	4.461	14,50	230	21,97	3	14,29	1	100	12.599	16,16	0,56
Dor retrorbital	5.196	11,27	8.547	27,77	413	39,45	13	61,90	1	100	14.170	18,18	1,64
Exantema	4.090	8,87	8.480	27,55	212	20,25	2	9,52	0	0	12.784	16,40	2,07
Dor nas costas	3.878	8,41	5.576	18,12	302	28,84	10	47,62	0	0	9.766	12,53	1,44
Artralgia	1.821	3,95	2.399	7,80	109	10,41	4	19,05	1	100	4.334	5,56	1,32
Artrite	1.583	3,43	2.346	7,62	132	12,61	1	4,76	0	0	4.062	5,21	1,48
Petéquias	1.474	3,20	2.672	8,68	72	6,88	2	9,52	0	0	4.220	5,41	1,81
Prova do laço	1.229	2,67	2.950	9,59	113	10,79	1	4,76	0	0	4.293	5,51	2,40
Conjuntivite	929	2,01	762	2,48	22	2,10	3	14,29	0	0	1.716	2,20	0,82
Leucopenia	840	1,82	1.762	5,73	67	6,40	1	4,76	0	0	2.670	3,43	2,10

\* Prevalência do sintoma na segunda ocorrência / prevalência do sintoma na primeira ocorrência

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

Comparando os sintomas apresentados na 2ª ocorrência em relação aos ocorridos na 1ª, observa-se a maior associação com os sintomas de prova do laço positiva seguido de leucopenia e exantema respectivamente.

A TABELA 10 apresenta a gravidade por faixa etária na população dos 30 municípios do Paraná.

TABELA 10 – GRAVIDADE DA INFECÇÃO POR FAIXA ETÁRIA NA POPULAÇÃO DOS 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ

	sem dengue		1ª Ocorrência		2ª Ocorrência		3ª Ocorrência		4ª Ocorrência		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Menos de 1 ano*	5.738	12,4	1.846	6,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7.587	9,7
sem dengue	5.738	100,0		0,0							5.738	75,6
dengue	0	0,0	1.810	98,0							1.812	23,9
dengue com sinais de alarme	0	0,0	29	1,6							30	0,4
dengue grave	0	0,0	7	0,4							7	0,1
1 a 4 anos*	13.961	30,3	4.451	14,5	34	3,3	0	0,0	0	0,0	18.446	23,7
sem dengue	13.961	100,0	0	0,0	0	0,0					13.961	75,7
dengue	0	0,0	4.395	98,7	34	100,0					4.429	24,0
dengue com sinais de alarme	0	0,0	46	1,0	0	0,0					46	0,2
dengue grave	0	0,0	10	0,2	0	0,0					10	0,1
5 a 9 anos*	14.108	30,6	8.184	26,6	166	15,9	1	4,8	0	0,0	22.459	28,8
sem dengue	14.108	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0			14.108	62,8
dengue	0	0,0	8.080	98,7	157	94,6	1	100,0			8.238	36,7
dengue com sinais de alarme	0	0,0	90	1,1	7	4,2	0	0,0			97	0,4
dengue grave	0	0,0	14	0,2	2	1,2	0	0,0			16	0,1
10 a 14 anos*	9.210	20,0	10.104	32,8	432	41,4	8	38,1	0	0,0	19.754	25,3
sem dengue	9.210	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0			9.210	46,6
dengue	0	0,0	9.949	98,5	423	97,9	8	100,0			10.380	52,5
dengue com sinais de alarme	0	0,0	140	1,4	9	2,1	0	0,0			149	0,8

	dengue grave	0	0,0	15	0,1	0	0,0	0	0,0			15	0,1
15 a 19 anos*		3.088	6,7	6.190	20,1	412	39,5	12	57,1	1	100,0	9.703	12,4
	sem dengue	3.088	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3.088	31,8
	dengue	0	0,0	6.118	98,8	400	97,1	11	91,7	1	100,0	6.530	67,3
	dengue com sinais de alarme	0	0,0	67	1,1	12	2,9	0	0,0	0	0,0	79	0,8
	dengue grave	0	0,0	5	0,1	0	0,0	1	8,3	0	0,0	6	0,1

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

A maior prevalência da forma da doença foi dengue sem sinais de alarme em todas as faixas etárias. Na segunda ocorrência, a faixa etária de 5 a 9 anos apresentou o maior risco de dengue com sinais de alarme seguido pelas faixas etárias de 15 a 19 e 10 a 14 anos respectivamente.

TABELA 11 – CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL POR TIPO DE EXAME E EPISÓDIO DE INFECÇÃO NA POPULAÇÃO DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ.

		sem dengue		1 <sup>a</sup>		2 <sup>a</sup>		3 <sup>a</sup>		4 <sup>a</sup>		Total	
		(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
IgM	positivo	0	0	9.106	90,3	234	92,5	6	100,0	0		9.346	34,2
	Neg. ou inconclusivo	16.981	100,0	980	9,7	19	7,5	0	0,0	0		17.980	65,8
NS1	positivo	0	0	3.582	63,0	80	53,0	1	50,0	0		3.663	15,9
	Neg. ou inconclusivo	17.132	100,0	2101	37,0	71	47,0	1	50,0	0		19.305	84,1
PCR	positivo	0	0	997	64,3	50	87,7	1	100,0	0		1.048	9,5
	Neg. ou inconclusivo	9.440	100,0	553	35,7	7	12,3	0	0,0	0		10.000	90,5
Isolamento viral	positivo	0	0	75	53,6	1	25,0	0		0		76	17,8
	Neg. ou inconclusivo	282	100,0	65	46,4	3	75,0	0		0		350	82,2
Histoquímica	positivo	0	0	17	19,1	0		0		0		17	4,0
	Neg. ou inconclusivo	332	100,0	72	80,9	0		0		0		404	96,0
Histopatologia	positivo	0	0	14	18,7	0		0		0		14	3,4
	Neg. ou inconclusivo	331	100,0	61	81,3	0		0		0		392	96,6

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

O exame mais realizado foi IgM seguido pelo NS1 e PCR respectivamente.

TABELA 12 – IDENTIFICAÇÃO DOS SOROTIPOS CIRCULANTES NA POPULAÇÃO DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 A 2020

Sorotipo	sem dengue		1ª ocorrência		2ª ocorrência		3ª ocorrência		4ª ocorrência		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Ignorado	0	0,0	29.747	96,7	996	95,1	20	95,2	1	100,0	76.869	98,6
1	0	0,0	480	1,6	5	0,5	0	0,0	0	0,0	485	0,6
2	0	0,0	479	1,6	43	4,1	1	4,8	0	0,0	523	0,7
4	0	0,0	69	0,2	3	0,3	0	0,0	0	0,0	72	0,1
TOTAL	0	0,0	30.775	100,0	1.047	100,0	21	100,0	1	100,0	77.949	100,0

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

Observa-se a ausência da circulação do DENV-3 no período do estudo. Considerando apenas os subtipos virais identificados, 1.080 identificações, a maior presença foi dada pelo DENV-2 (48,43%) seguido pelo DENV-1 (44,91%) e pelo DENV-4 (6,67%).

TABELA 13 – RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E EPISÓDIOS DE INFECÇÃO NAS PESSOAS DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 A 2020

Comorbidade	sem dengue		1ª ocorrência		2ª ocorrência		3ª ocorrência		4ª ocorrência		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
diabetes	115	0,2	145	0,5	5	0,5	0	0,0	0	0,0	265	0,3
hematológica	117	0,3	108	0,4	5	0,5	0	0,0	0	0,0	230	0,3
hepatopatia	73	0,2	96	0,3	6	0,6	0	0,0	0	0,0	175	0,2
renal crônico	63	0,1	79	0,3	4	0,4	0	0,0	0	0,0	146	0,2
hipertensão	140	0,3	156	0,5	6	0,6	1	4,8	0	0,0	303	0,4
Acid. Péptico	86	0,2	122	0,4	4	0,4	0	0,0	0	0,0	212	0,3
autoimune	80	0,2	98	0,3	6	0,6	0	0,0	0	0,0	184	0,2

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

As comorbidades mais prevalentes na população de estudo foram a hipertensão, diabetes e doenças hematológicas.

TABELA 14 - RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E GRAVIDADE DA INFECÇÃO NAS PESSOAS DE 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ NO PERÍODO DE 2001 A 2020

Comorbidade	sem dengue		dengue		dengue com sinais alarme		dengue grave		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
diabetes	115	0,2	145	0,5	4	1,0	1	1,9	265	0,3
hematológica	117	0,3	110	0,4	2	0,5	1	1,9	230	0,3
hepatopatia	73	0,2	101	0,3	1	0,2	0	0,0	175	0,2
renal crônico	63	0,1	82	0,3	1	0,2	0	0,0	146	0,2
hipertensão	140	0,3	159	0,5	3	0,7	1	1,9	303	0,4
Acid. Péptico	86	0,2	124	0,4	2	0,5	0	0,0	212	0,3
autoimune	80	0,2	101	0,3	2	0,5	1	1,9	184	0,2

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

Observamos que nos casos mais graves, dengue com sinais de alarme e dengue grave, as três comorbidades mais prevalentes permanecem as mesmas mais prevalentes na população de estudo: hipertensão, diabetes e doenças hematológicas.

TABELA 15 – RELAÇÃO ENTRE HOSPITALIZAÇÃO E ÓBITOS NOS CASOS DE DENGUE EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ

	sem dengue		1ª ocorrência		2ª ocorrência		3ª ocorrência		4ª ocorrência		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Hospitalização	1.711	3,7	905	2,9	34	3,2	0	0,0	0	0,0	2.650	3,4
Óbitos	0	0,0	6	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	7	0,0

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

A maioria das hospitalizações ocorrem na primeira e segunda ocorrência da infecção enquanto a maioria dos óbitos acontecem na 1ª ocorrência de dengue.

TABELA 16 – RELAÇÃO ENTRE HOSPITALIZAÇÃO E ÓBITOS DE ACORDO COM A GRAVIDADE EM 30 MUNICÍPIOS DO PARANÁ

	sem dengue		dengue		dengue com sinais alarme		dengue grave		total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Hospitalização	1.711	3,7	671	2,1	226	56,4	42	77,8	2650	3,4
Óbitos	0	0,0	2	0,0	0	0,0	5	9,3	7	0,0

FONTE: Dados da pesquisa (2023)

A hospitalização ocorre principalmente nos casos de dengue grave e dengue com sinais de alarme. Dos óbitos pela comorbidade, 71,43% deles ocorreram em casos de dengue grave e 28,57% em casos de dengue clássica.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Realizar uma revisão integrativa a respeito da literatura mundial no período compreendido entre 2016 e 2021 a respeito da reinfeção de dengue.

A compreensão das interações imunológicas entre os quatro sorotipos do DENV e suas implicações epidemiológicas é frequentemente dificultada pela falta de histórico de infecção a nível individual. No estudo vietnamita de 2019, discute-se a possibilidade do agravamento da infecção secundária estar relacionado com o processo de ADE, que elevaria o risco clínico da doença (AGUAS, 2019).

No estudo estrutural estatístico realizado sobre o *Pediatric Cohort Study* (PDCS) para modular os riscos de contágio, as conclusões mais significativas indicaram que indivíduos com 1 infecção anterior possuíam fator de proteção para uma reinfeção com risco 54% menor, enquanto os indivíduos com 2 ou mais infecções prévias apresentavam um fator de risco 91% maior. Diversos fatores são apresentados como hipóteses para tal observação, tais como a maior exposição, variação genética implicando na resposta imune, menor status econômico associado com uso de latrinas de fossa, ausência de ar-condicionado e ventiladores (TSANG, 2019). Corroborando com essas possibilidades, o maior tempo de moradia em regiões endêmicas elevam o risco de infecção e reinfeção assim como déficits nutricionais, problemas com abastecimento de água, serviço de esgoto, coleta de lixo e falta de conhecimento sobre meios de transmissão (CASTRO-BONILLA, 2018).

Um grande problema encontrado para o adequado tratamento da dengue, seja através da imunidade adquirida ou do desenvolvimento de vacinas, é a grande quantidade de genótipos distintos em cada subtipo de DENV. Existe, por exemplo, seis genótipos de DENV-2, com base na análise do gene da proteína E: americano, asiático / americano, asiático I, asiático II, cosmopolita e selvático (BRIEN, 2010). Uma hipótese é que cada genótipo de DENV-2 difere em termos de virulência e incidência (TWIDDY, 2002). Analisando as características do sorotipo DENV-4, existe pelo menos cinco genótipos distintos (BARIC, 2018).

Embora os anticorpos neutralizantes específicos para o sorotipo sejam induzidos após a infecção, esses anticorpos são altamente específicos para o genótipo, e a

variação da cepa dentro de cada sorotipo afeta a capacidade dos anticorpos neutralizantes de oferecer proteção. Resultados indicam que a heterogeneidade dos genótipos infectantes influencia os níveis e a reatividade cruzada dos anticorpos neutralizantes induzidos nas infecções subsequentes (AZAMI, 2018).

O estudo, acima citado, demonstra que a qualidade dos anticorpos neutralizantes (e presumivelmente protetores) são diferentes nos indivíduos, dependendo do número de exposições anteriores a diferentes sorotipos de DENV. Uma hipótese levantada propõe um modelo no qual clones de células B secretoras de anticorpos de baixa afinidade e reatividade cruzada induzidas por exposição primária evoluem durante cada infecção secundária para secretar anticorpos neutralizantes de maior afinidade de forma mais ampla (PATEL, 2017).

Dez anos antes do estudo de Azami (2018) já se estudava os efeitos da reação cruzada nas infecções secundárias com base nas citocinas inflamatórias secretadas pelas células T. As observações indicam que as células T também podem influenciar o fenótipo da doença. Os clones de linfócitos T citotóxicos (LTC) com reatividade cruzada para sorotipos de dengue que apresentam alta avidéz por antígeno produzem níveis mais elevados de citocinas inflamatórias do que os linfócitos T específicos para sorotipos. Estas células atuam durante a fase ativa da infecção e depois entram em modo de memória. Esses LTC de memória reativa cruzada de alta avidéz podem produzir citocinas inflamatórias durante o curso da infecção secundária, contribuindo para a patogênese mais grave. Estas células parecem ser eliminadas na sequência, deixando um conjunto de LTC de memória mais específico para o sorotipo (DONG, 2007).

O achado de níveis mais elevados de algumas citocinas em indivíduos com infecção sintomática e níveis mais elevados de outras citocinas em indivíduos com infecção subclínica apoia a existência de perfis imunes protetores e patológicos. As correlações clínico-imunológicas identificadas no contexto da infecção natural por DENV podem ser úteis para avaliar as respostas imunológicas na definição de casos de reinfeção da dengue (FRIBERG, 2018).

Finalmente, outra possibilidade que dificulta a identificação de casos de reinfeção de dengue decorre da imunidade celular e humoral com reatividade cruzada

que pode ocorrer entre flavivírus de diferentes soros complexos tais como a febre amarela e a encefalite japonesa (SARON, 2018).

## **5.2 Descrever a taxa de incidência de infecção e reinfecção por dengue, num estudo de coorte retrospectivo, das pessoas notificadas nascidas a partir de 2001 em 30 municípios do Paraná.**

O estudo inclui 76.880 pessoas notificadas no período entre 2001 e 2020 das quais 59,20% não confirmaram a infecção, 38,67% tiveram uma ocorrência da doença e casos de reinfecção constituem 1,36% da população de estudo, sendo 1.026 pessoas com duas ocorrências, 20 pessoas confirmaram a doença por três vezes e apenas uma apresentou 4 infecções, conforme apresentado na TABELA 2.

O ano de 2020 foi aquele com o maior número de notificações (19.784) e confirmações (17.046) possuindo a maior taxa de confirmação do período (86,16%) conforme apresentado na TABELA 3.

Tal fato pode estar relacionado com a maior população de estudo nesse ano, uma vez que soma os nascidos de todo o período e a evolução e maior disposição de métodos diagnósticos oferecidos pelo sistema de saúde.

O contraponto a essa hipótese se dá por conta dos anos anteriores. 2017, 2018 e 2019 não acompanharam o aumento nas taxas de confirmação, sendo o ano de 2016 o segundo ano com maior taxa (38,71%).

Destaque-se que o ano de 2016 foi um período epidêmico no estado do Paraná em que houve campanha vacinal Dengvaxia<sup>®</sup> para estudos na população (PRETO, 2020).

O aumento na taxa de confirmação pode estar associado à evolução dos métodos diagnósticos assim como a capacitação das equipes de saúde na avaliação dos sinais e sintomas (SOUZA, 2018). Dentre o total de pessoas notificadas no período, 40,03% conforme a TABELA 3 foram confirmadas para infecção pelo vírus da dengue por critérios laboratoriais e/ou clínico epidemiológico.

Analisando a taxa de incidência acumulada durante o período do estudo e a taxa de incidência acumulada a partir do surgimento das notificações por município,

observa-se a semelhança, a despeito da proporção, no comportamento apresentado no GRÁFICO 2.

Esta situação desperta a possibilidade a respeito de, mesmo numa população virgem para a infecção até o momento do surgimento da doença no município, esta população tornar-se mais vulnerável ao vírus pela disposição de maior quantidade de potenciais elementos sujeitos à infecção uma vez que não possuem imunidade a nenhum sorotipo anterior. Com isso, o vírus eleva a sua infectividade compensando o menor período de atuação na região específica.

### **5.3 Identificar as características sociodemográficas da população de estudo no momento da primeira notificação: idade, sexo, município de moradia, grau de escolaridade e raça.**

O primeiro episódio de dengue está concentrado na faixa etária entre 10 e 14 anos de idade (32,83%) de acordo com a TABELA 6. As reinfecções por sua vez, independente se duas, três ou quatro repetições da doença, estão concentradas na faixa entre 5 e 9 anos com respectivamente 37,82%, 50,00% e 100,00% (caso único no estudo).

O estudo de Castro-Bonilla (2018) corrobora com os resultados e indica que a idade igual ou superior a 8 anos de residentes na Colômbia apresentou maior chance de ser infectada ou reinfectedada.

Outro estudo que contribui para os resultados desse estudo foi realizado na Nicarágua, e afirma que crianças com idade superior a 8 anos apresentam riscos 55% e 120% maiores de infecção e doenças subsequentes, respectivamente, do que seus pares mais jovens (TSANG, 2019).

Conforme apresentado na TABELA 7, a população masculina representou 51,81% e a feminina 48,19% corroborando os resultados obtidos por MENDES (2022) que, de acordo com pesquisas realizadas, os dados por gêneros têm uma representatividade maior no grupo do sexo feminino.

Ainda na TABELA 7, nas notificações de casos de dengue, a raça branca obteve a maior participação no estudo (71,77%), seguida pela população parda (15,62%) e

preta (3,04%). Esses resultados surgem de acordo com dados do IBGE no qual a população branca no Paraná é de (75,10%), a população parda corresponde a (19,90%) e a preta (4,40%) (IBGE, 2021).

Desconsiderando o grupo ignorado para escolaridade (67,09%), a maioria da população afetada possui formação entre a 5ª e 8ª série incompleta do ensino fundamental conforme dados presentes na TABELA 7. Com relação à grande quantidade de notificações com escolaridade ignorada, segundo Marques (2020) a variável escolaridade foi classificada em seu estudo como completude ruim, com 49% de informações ignoradas ou vazias em sua pesquisa.

Uma pesquisa colombiana aponta que a baixa escolaridade pode estar relacionada com o aumento dos casos de dengue quando apresenta a informação que, em seus levantamentos, há indicação que indivíduos com baixa escolaridade tem práticas pouco saudáveis e baixo conhecimento sobre a transmissão da doença, o que pode resultar no aumento de criadouros do mosquito, permitindo a transmissão sustentada da dengue (CASTRO-BONILLA, 2018).

#### **5.4 Caracterizar as pessoas notificadas de acordo com as características de confirmação da doença, características clínicas apresentadas, sorotipos identificados e presença de comorbidades associadas.**

A dengue sem sinais de alarme foi a mais prevalente na população de estudo no período considerado (39,80%). A dengue com sinais de alarme representou (0,50%) dos casos e a dengue grave (0,10%) conforme apresentado na TABELA 8.

Considerando apenas os casos confirmados, a dengue sem sinais de alarme corresponde a 98,56%, dengue com sinais de alarme 1,27% e dengue grave 0,17%.

Esses valores são corroborados pelos dados obtidos pelo DATASUS (2023) no qual é possível verificar a prevalência da doença no Paraná nos últimos 10 anos. Pelo sistema, verifica-se a presença de dengue sem sinais de alarme em 88,23% dos casos notificados, dengue com sinais de alarme em 1,84% e dengue grave em 0,09% das notificações.

Os casos de dengue com sinais de alarme são mais prevalentes na segunda ocorrência (2,8% dos casos de segunda infecção) e a dengue grave ocorre com maior

frequência na terceira infecção (4,8% dos casos de terceira infecção), dados constantes na TABELA 8.

Considerando os principais sintomas indicados nas fichas de notificação destacamos os cinco sintomas mais frequentes em ordem decrescente de frequência: febre (52,31%), cefaleia (39,64%), mialgia (34,76%), náusea (20,31%) e dor retro ocular (18,18%) conforme a TABELA 9. O resultado é corroborado por Silva (2021) que identifica em sua pesquisa os sintomas mais frequentes de dengue sendo febre, mialgia, cefaleia, artralgia e vômito nessa ordem.

Analisando a razão de prevalência dos sintomas apresentados na 2ª ocorrência em relação aos ocorridos na 1ª, observa-se a maior razão com os sintomas de prova do laço positiva (RP=2,40) seguido de leucopenia (RP=2,10) e exantema (RP=2,07) respectivamente de acordo com a TABELA 9.

Destaca-se esses três sintomas podem estar associados com causas de fragilidade vascular, pela liberação de citocinas inflamatórias dos leucócitos afetados pelo vírus promovendo a queda nas células de defesa e a reação inflamatória intravascular que provoca a permeabilidade vascular para terceiro espaço (NUNES, 2011). Não foram realizadas associações com a 3ª e 4ª ocorrência dada a limitação da baixa frequência nessas reinfecções.

Além disso, deve-se considerar que crianças possuem maior chance de apresentar doenças próprias da idade que geram viés de confusão para o diagnóstico da dengue uma vez que possuem muitos sinais e sintomas constitucionais (febre, náuseas, vômitos) que podem levar à realização da notificação de possível caso de infecção de dengue utilizando os critérios clínicos diagnósticos, mas que não se confirmam com os exames laboratoriais (SIMON, 2022)

Em relação à gravidade e faixa etária, a dengue sem sinais de alarme e a dengue com sinais de alarme apresentou maior frequência nas pessoas entre 10 e 14 anos com 10.380 e 149 registros respectivamente. A dengue grave foi mais prevalente na faixa etária dos 5 aos 9 anos com 16 registros presentes na TABELA 10.

Em pesquisa de Escosteguy (2013) afirma-se que apesar de a população de 15-49 anos de idade apresentar maior número de notificações, foi em crianças de 0 a 15 anos que se encontrou a maior gravidade da doença.

O exame mais realizado foi IgM seguido pelo NS1 e PCR respectivamente conforme TABELA 11. Considerando apenas os casos em que houve investigação laboratorial (48.431) os três métodos em conjunto, participaram de 97,88% dos diagnósticos das infecções descartadas, 98,27% dos casos da 1ª ocorrência, 99,14% dos casos da 2ª ocorrência e de 100% dos casos da 3ª ocorrência. O único caso com 4 ocorrências não teve a participação de diagnóstico laboratorial.

Esses dados são corroborados pelo estudo de De Melo (2019) que aponta a prevalência da realização desses modelos laboratoriais em mais de 90% dos casos notificados que foram submetidos à investigação laboratorial no Estado de Goiás.

Nota-se a ausência da circulação do DENV-3 no período do estudo conforme TABELA 12. Considerando apenas os subtipos virais identificados (1.080) a maior presença foi dada pelo DENV-2 (48,43%) seguido pelo DENV-1 (44,91%) e pelo DENV-4 (6,67%). Tal resultado é corroborado com dados do 10º Relatório Técnico não publicado do Projeto de Pesquisa: “Estudo ecológico de séries temporais para avaliação da efetividade da vacina da dengue no estado do Paraná/Brasil” no qual demonstra a ausência de circulação do subtipo viral DENV-3 desde 2009 no Paraná.

Apesar da população do estudo ser jovem (no máximo 20 anos de idade), identifica-se a presença de hipertensão, diabetes e doenças hematológicas como fatores de risco para a doença presentes na TABELA 13.

Doenças hematológicas podem atuar diretamente na cascata de coagulação e comprometer o combate aos sintomas hemorrágicos da dengue (TELES, 2022)

Em relação à hipertensão e diabetes, Pang (2012) afirma que pacientes diabéticos ou diabéticos com hipertensão tiveram maior risco de desenvolver dengue com sinais de alarme ou dengue grave.

A maioria das hospitalizações ocorrem na 1ª e 2ª ocorrência da infecção enquanto a maioria dos óbitos acontecem na 1ª infecção de dengue de acordo com a

TABELA 15. Segundo Ribeiro (2023) a taxa de letalidade na região sul é de 0,01%, corroborando com os resultados obtidos (0,02%).

Em relação à hospitalização, Zayatz (2023) indica uma taxa de hospitalização de 2,99% para a população geral no Paraná e uma taxa de mortalidade pelo agravo de 0,05% no Estado, reforçando os valores obtidos nessa pesquisa.

A hospitalização ocorre principalmente nos casos de dengue grave e dengue com sinais de alarme. Dos óbitos pela comorbidade, 71,43% deles ocorreram em casos de dengue grave e 28,57% em casos de dengue clássica como apresentados na TABELA 16.

Observa-se uma taxa de letalidade de 9,3% nos casos de dengue grave, valor pouco acima do registrado pelo Boletim Epidemiológico n.20 (BRASIL, 2022) no qual a taxa de letalidade para casos de dengue grave é de 5,7%.

## 6. CONCLUSÕES

A partir da revisão integrativa da literatura identificou os principais temas de pesquisa produzidos, relacionados ao assunto reinfecção da dengue. A maioria dos trabalhos avaliou os casos de reinfecção sem a identificação dos subtipos virais envolvidos.

A revisão identificou ainda a dificuldade na realização de estudos tipos específicos para o vírus da dengue. Tal problemática deriva das diferenças encontradas na resposta imune cruzada, diante das diversas possibilidades discutidas, tais como a produção de anticorpos não tipo-específicos, as diferenças na produção quantitativa e qualitativa de interleucinas e aspectos relacionados com a imunidade celular, que muitas vezes são responsáveis por condições subclínicas e que comprometem a notificação e identificação desses casos.

Observa-se uma lacuna em trabalhos que avaliem, em cada indivíduo, as reinfecções presentes dentro de um grupo populacional, sejam elas homólogas ou heterólogas. Um estudo com essas características poderá contribuir com a determinação das principais associações heterólogas e auxiliar na determinação de características clínicas e possíveis fatores de risco referentes às diversas possibilidades combinatórias de infecção sequencial por diferentes subgrupos virais.

Baseado na revisão integrativa, uma vez identificada a carência de estudos com tais características, realizou-se o estudo de coorte retrospectiva. O estudo identificou que ocorre uma grande variação na taxa de incidência acumulada a partir do surgimento da doença (60,48 a 745,05 para cada 1000 nascidos vivos no período).

O fato desperta o interesse na identificação dos motivos que promovem as maiores proporções. Maiores idades, sinais e sintomas mais específicos, melhor preparo da equipe de atendimento assim como melhores meios para diagnóstico são algumas das hipóteses que podem justificar esta diferença (BEZERRA, 2023).

A queda na proporção de confirmação no período entre 2001 e 2015 pode estar relacionada com o aumento de notificações registradas nesse período para a população em estudo, passando de 1 caso notificado em 2001 para 5553 casos em 2015.

O aumento de notificações emitidas no período pode estar relacionado com o maior conhecimento a respeito da doença, sua crescente presença no estado do Paraná no mesmo período e eventualmente criar uma sobrevalorização dos sintomas.

Essa distribuição está de acordo com a aplicabilidade dos exames diagnósticos na qual o exame sorológico para detecção de Anticorpos IgM pode ser detectado após o 6º dia de início dos sintomas enquanto os exames NS1 é positivo principalmente na fase inicial da doença. O exame PCR deve ser realizado preferencialmente nos três primeiros dias de sintomas limitando sua aplicação.

Assim, a maior prevalência do exame IgM pode estar relacionada ao período, após o início dos sintomas, que o indivíduo busca o atendimento comprometendo a janela de ação daqueles exames cujos resultados são melhores no início da fase sintomática NS1 e PCR justificando a menor quantidade percentual desses exames.

A diferença nos percentuais pode estar associada à faixa etária da população de estudo, que no presente trabalho está compreendida entre 0 e 20 anos de idade, fator que pode contribuir para melhores condições de imunidade assim como menor percentual de comorbidades.

O DENV 2 esteve mais associado com os casos de dengue grave (5,56%) em comparação com o DENV 1 (1,85%) e o DENV 4 (0%).

Avaliando os dados de sinais e sintomas, observa-se a maior associação (OR = 2,40) para a Prova do Laço positiva, sugerindo que este seja o sinal mais específico apresentado nos casos de infecção pela dengue.

Devido ao período de acompanhamento de 20 anos, pode-se supor que, em estudos mais longos, diante do aumento do tempo de exposição, os valores percentuais possam ser alterados com a diminuição de infecções individuais e o aumento dos casos de reinfecções.

Nas notificações que contêm os subtipos virais envolvidos, nota-se a prevalência muito próxima entre os subtipos DENV1 e DENV2 com 46,69% e 46,59% respectivamente. O DENV4 foi responsável por 6,71% dos casos e nenhuma infecção por DENV3 foi identificada reforçando o estudo de FOGAÇA (2019). A média de casos por subtipo viral no período, considerando a população geral (todas as faixas etárias)

no período entre 2001 e 2020 foi de 59,95% para o DENV1, 18,13% para o DENV2, 16,22% para o DENV3 e 5,7% para o DENV4.

A diferença obtida na população de estudo e a população geral pode estar relacionada com a idade da amostra e que a população mais jovem pode estar associada à maior prevalência de um subtipo viral específico, o que justificaria a diferença entre a distribuição observada.

Analisando o desfecho óbito pelo agravo, foram registrados seis episódios. Destaca-se a concentração de seis óbitos ocorrido na região de Maringá dentro de um raio de 30 km do centro da cidade. O outro óbito, ocorrido fora dessa região, ocorreu na cidade de Paranaguá.

## REFERÊNCIAS

- AGUAS, R., Dorigatti, I., Coudeville, L. *et al.* Cross-serotype interactions and disease outcome prediction of dengue infections in Vietnam. *Scientific Reports* 9, 9395 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45816-6>
- AMAYA-LARIOS, I. Y. *et al.* (2020). Risk of dengue virus infection according to serostatus in individuals from dengue endemic areas of Mexico. **Scientific Reports**, 10(1), 19017. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75891-z>
- ANDRADE da Silva G, Otta E. Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais em Psicologia. *Rev Costarric Psicol [Internet]*. 2014; [Acesso em: 2 jan 2022]; 33(2):137-53. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=476747238004>
- ANGGRIANI, N., Tasman, H., Ndi, M. Z., Supriatna, A. K., Soewono, E., & Siregar, E. (2019). The effect of reinfection with the same serotype on dengue transmission dynamics. **Applied Mathematics and Computation**, 349(May), 62–80. <https://doi.org/10.1016/j.amc.2018.12.022>
- AQUINO JUNIOR, J., e MENDONÇA, F. (2007). A problemática da dengue em Maringá-pr: uma abordagem socioambiental a partir da epidemia de 2007. **HYGEIA**. <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeiaHygeia8>
- ARAUJO, W. M. Políticas públicas de controle da dengue no Estado do Paraná: Uma abordagem geográfica. (2013). Tese (Mestrado em Geografia) – Setor de Ciências da Terra, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.
- BARIC R. S., Gallichotte E., Baric T., *et al.* Genetic variation between dengue virus type 4 strains impacts human antibody binding and neutralization after infection and vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 99, n. 4 Supplement p. 228, (2018) [Acesso em: 9 jan 2022] Disponível em: <https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&id=L627540389>
- BARNIOL, J., Gaczowski, R., Barbato, E. v., da Cunha, R. v., Salgado, D., Martínez, E., Segarra, C. S., Pleites Sandoval, E. B., Mishra, A., Laksono, I. S., Lum, L. C. S., Martínez, J. G., Núñez, A., Balsameda, A., Allende, I., Ramírez, G., Dimaano, E., Thomacheck, K., Akbar, N. A., ... Jaenisch, T. (2011). Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: Multi-centre study in 18 countries. **BMC Infectious Diseases**, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-106>
- BENITEZ-DIAZ L, Diaz-Quijano FA, Martinez-Vega RA. Experience and perception of risk associated with knowledge, attitudes and practices regarding dengue in Riohacha, Colombia. *Cienc e Saude Coletiva* 2020;25:1137–46. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020253.08592018>.

BARRETO ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Av.* 2008 dez;22(64):53-72.

BARROSO, I. L. D., Soares, A. G. dos S., Soares, G. da S., Viana, J. A., Lima, L. N. F., Sousa, M. da C., Vancin, P. D. A., & Diniz, R. de M. (2020). Um estudo sobre a prevalência da dengue no Brasil: Análise da literatura / A study on the prevalence of dengue fever in Brazil: Analysis of the literature. **Brazilian Journal of Development**, 6(8), 61878–61883. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-565>

BECKETT, C. G., Tjaden, J., Burgess, T., Danko, J. R., Tamminga, C., Simmons, M., Wu, S. J., Sun, P., Kochel, T., Raviprakash, K., Hayes, C. G., & Porter, K. R. (2011). Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. **Vaccine**, 29(5), 960–968. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.050>

BEZERRA, Guilherme Amorim et al. Conhecimento de futuros enfermeiros e médicos sobre dengue, zika e chikungunya [Future nurses and doctors' knowledge of dengue, zika and chikungunya] [Conocimiento de futuros enfermeros y médicos sobre dengue, zika y chikungunya]. **Revista Enfermagem UERJ**, [S.l.], v. 29, p. e58601, dez. 2021. ISSN 2764-6149. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/58601>>. Acesso em: 29 maio 2023. doi:<https://doi.org/10.12957/reuerj.2021.58601>.

(BVSMS) BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE 2007. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/dicas/33dengue.html>. Acesso em: 11 jul. 2021.

BRANDELERO RIZZI, C., Luis Rizzi, R., Vinicius Pramiu, P., Hoffmann, E., Torres Codeço, C., Oswaldo Cruz, F., & de Janeiro, R. (2017). Considerações sobre a dengue e variáveis de importância à infestação por *Aedes aegypti*. **HYGEIA** <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico n.20 v.53 Maio, 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Portaria nº 73, de 9 de março de 1998. Constitui comissão para desenvolver os instrumentos, definir fluxos e no novo software do Sinan. Boletim de Serviço da Funasa, Brasília, DF, 20 mar. 1998

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 5th ed., Brasília: Ministério da Saúde; 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução CIT nº 08 de 24 de novembro de 2016. Dispõe sobre o processo de pactuação interfederativa de indicadores para o período 2017-2021, relacionado a prioridades nacionais em saúde. Brasil, Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2012: uma análise de situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. 536 p.

BREWOO, J. N., Kinney, R. M., Powell, T. D., Arguello, J. J., Silengo, S. J., Partidos, C. D., Huang, C. Y. H., Stinchcomb, D. T., & Osorio, J. E. (2012). Immunogenicity and efficacy of chimeric dengue vaccine (DENVax) formulations in interferon-deficient AG129 mice. **Vaccine**, 30(8), 1513–1520. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.072>

BRIEN JD, Austin SK, Sukupolvi-Petty S, *et al.* Genotype-specific neutralization and protection by antibodies against dengue virus type 3. *J Virol.* 2010;84(20):10630-10643. doi:10.1128/JVI.01190-10

CÂMARA, Fernando Portela *et al.* Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. 2007, v. 40, n. 2 [Acessado 5 Outubro 2022] , pp. 192-196. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200009>>. Epub 01 Jun 2007. ISSN 1678-9849. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200009>.

CASTRO-BONILLA, L., Coronel-Ruiz, C., Parra-Alvarez, S., Castellanos, J. E., Porrás-Ramírez, A., & Velandia-Romero, M. L. (2018). Factors associated with dengue virus infection and reinfection in asymptomatic children in two Colombian municipalities. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 99(6), 1422–1429. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0617>

DA CUNHA, R. B., & Martins, C. A. A. (2017). Geografia eleitoral: Uma revisão e possíveis caminhos. **RA'E GA - O Espaço Geográfico em Análise**, 39, 43–56. <https://doi.org/10.5380/raega>

DE ALWIS, R., Beltramello, M., Messer, W. B., Sukupolvi-Petty, S., Wahala, W. M. P. B., Kraus, A., Olivarez, N. P., Pham, Q., Brian, J., Tsai, W. Y., Wang, W. K., Halstead, S., Kliks, S., Diamond, M. S., Baric, R., Lanzavecchia, A., Sallusto, F., & de SILVA, A. M. (2011). In-depth analysis of the antibody response of individuals exposed to primary dengue virus infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 5(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001188>

DE MELO Oliveira Guedes, Deise Aparecida, Moraes da Rocha Benigno Alberto . Perfil epidemiológico dos casos de dengue notificados em Ceres-Goiás, de 2014 a 2015. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção* [en linea]. 2019, 9(2), 161-166[fecha de Consulta 30 de Mayo de 2023]. ISSN: . Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570464096011>, 2019.

DEJNIRATTISAI, W., Jumnainsong, A., Onsirakul, N., Fitton, P., Vasanawathana, S., Limpitikul, W., Puttikhunt, C., Edwards, C., Duangchinda, T., Supasa, S., Chawansuntati, K., Malasit, P., Mongkolsapaya, J., & Sreaton, G. (2010). Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans. **Science**, 328(5979), 745–748. <https://doi.org/10.1126/science.1185181>

DONG T, Moran E, Vinh Chau N, Simmons C, Luhn K, Peng Y, *et al.* (2007) High Pro-Inflammatory Cytokine Secretion and Loss of High Avidity Cross-Reactive Cytotoxic T-

Cells during the Course of Secondary Dengue Virus Infection. *PLoS ONE* 2(12): e1192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001192>

DORIGATTI, I., Aguas, R., Donnelly, C. A., Guy, B., Coudeville, L., Jackson, N., Saville, M., & Ferguson, N. M. (2015). Modelling the immunological response to a tetravalent dengue vaccine from multiple phase-2 trials in Latin America and South East Asia. *Vaccine*, 33(31), 3746–3751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.059>

ESCOSTEGUY, Claudia Caminha et al . Diferenças, segundo faixa etária, do perfil clínico-epidemiológico dos casos de dengue grave atendidos no Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro-RJ, Brasil, durante a epidemia de 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília , v. 22, n. 1, p. 67-76, mar. 2013 . Disponível em <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742013000100007&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100007&lng=pt&nrm=iso)>.acessos 30 maio 2023. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100007>.

FERNANDEZ, S., Thomas, S. J., de La Barrera, R., Im-erbsin, R., Jarman, R. G., Baras, B., Toussaint, J. F., Mossman, S., Innis, B. L., Schmidt, A., Malice, M. P., Festraets, P., Warter, L., Putnak, J. R., & Eckels, K. H. (2015). An adjuvanted, tetravalent dengue virus purified inactivated vaccine candidate induces long-lasting and protective antibody responses against dengue challenge in rhesus macaques. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(4), 698–708. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0268>

FLINGAI, S., Czerwonko, M., Goodman, J., Kudchodkar, S. B., Muthumani, K., & Weiner, D. B. (2013). Synthetic DNA vaccines: Improved vaccine potency by electroporation and co-delivered genetic adjuvants. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 4, Issue NOV). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00354>

FOGAÇA, Thiago Kich; MENDONÇA, Francisco. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS SOROTIPOS DE DENGUE E FLUXOS INTERMUNICIPAIS NO PARANÁ. *RAEGA - O Espaço GeoGRÁFICO em Análise*, [S.l.], v. 46, n. 2, p. 101-115, jun. 2019. ISSN 2177-2738. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/raega/article/view/54709/38741>>. Acesso em: 21 set. 2022. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/raega.v46i2.54709>.

FORSHEY, B. M., Reiner, R. C., Olkowski, S., Morrison, A. C., Espinoza, A., Long, K. C., Vilcarromero, S., Casanova, W., Wearing, H. J., Halsey, E. S., Kochel, T. J., Scott, T. W., & Stoddard, S. T. (2016). Incomplete Protection against Dengue Virus Type 2 Re-infection in Peru. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004398>

FRIBERG H, Beaumier CM, Park S, Pazoles P, Endy TP, Mathew A, et al. (2018) Protective versus pathologic pre-exposure cytokine profiles in dengue virus infection. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12(12): e0006975. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006975>

GAO, H.; Cui, C.; Wang, L.; Jacobs-Lorena, M.; Wang, S. Mosquito microbiota and implications for disease control. *Trends in parasitology*, v. 36, n. 2,p. 98-111, 2020.

GOMEZ, R. M., Khanna, N., Ripoll, D. R., Wallqvist, A., & Chaudhury, S. (2019). Molecular Simulations Reveal the Role of Antibody Fine Specificity and Viral Maturation State on Antibody-Dependent Enhancement of Infection in Dengue Virus. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** www.frontiersin.org, 1. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00200>

GOVINDARAJAN, D., Meschino, S., Guan, L., Clements, D. E., ter Meulen, J. H., Casimiro, D. R., Coller, B. A. G., & Bett, A. J. (2015). Preclinical development of a dengue tetravalent recombinant subunit vaccine: Immunogenicity and protective efficacy in nonhuman primates. **Vaccine**, 33(33), 4105–4116. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.067>

GUZMAN, M. G., e HARRIS, E. (2015). Dengue. **The Lancet**, 385(9966), 453–465. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9)

GUY, B., Briand, O., Lang, J., Saville, M., & Jackson, N. (2015). Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: One more step forward. **Vaccine**, 33(50), 7100–7111. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.108>

HALSEY, E. S., Marks, M. A., Gotuzzo, E., Fiestas, V., Suarez, L., Vargas, J., Aguayo, N., Madrid, C., Vimos, C., Kochel, T. J., & Laguna-Torres, V. A. (2012). Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001638>

HARIHARAN, D., Das, M. K., Shepard, D. S., & Arora, N. K. (2019). Economic burden of dengue illness in India from 2013 to 2016: A systematic analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, 84, S68–S73. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.010>

HUANG, K.-J., Yang, Y.-C., Lin, Y.-S., Huang, J.-H., Liu, H.-S., Yeh, T.-M., Chen, S.-H., Liu, C.-C., & Lei, H.-Y. (2006). The Dual-Specific Binding of Dengue Virus and Target Cells for the Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. **The Journal of Immunology**, 176(5), 2825–2832. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.5.2825>

IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pr/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

IZMIRLY, A. M., Alturki, S. O., Alturki, S. O., Connors, J., & Haddad, E. K. (2020). Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity. In **Frontiers in Immunology** (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01055>

KHETARPAL, N., Khanna, I. (2016). Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. **J. Immunol. Res.** 2016. Doi: 10.1155/2016/6803098

KIRKPATRICK, B. D., Whitehead, S. S., Pierce, K. K., Tibery, C. M., Grier, P. L., Hynes, N. A., Larsson, C. J., Sabundayo, B. P., Talaat, K. R., Janiak, A., Carmolli, M. P., Luke, C. J., Diehl, S. A., & Durbin, A. P. (2016). The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model. [www.sciencetranslationalmedicine.org](http://www.sciencetranslationalmedicine.org)

LILIANA, F., & Vega, R. (2019). Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina Programa de pós-graduação em ciências da saúde: infectologia e medicina tropical dengue e chikungunya na Colômbia e em Minas Gerais, Brasil: Análise clínica e epidemiológica, nos anos de 2010 a 2016.

LIMA, F. R. (2012). Universidade Federal da Grande Dourados, programa de pós-graduação em Ciências da Saúde: Avaliação das classificações tradicional e revisada da Organização Mundial da Saúde em casos de dengue. Tese de dissertação de Mestrado.

MACIEL IJ, Siqueira Júnior JB, Martelli CMT. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. *Rev Patol Trop.* 2008 maio-jun;37(2):111-30.

MANOFF, S. B., Sausser, M., Falk Russell, A., Martin, J., Radley, D., Hyatt, D., Roberts, C. C., Lickliter, J., Krishnarajah, J., Bett, A., Dubey, S., Finn, T., & Collier, B. A. (2019). Immunogenicity and safety of an investigational tetravalent recombinant subunit vaccine for dengue: results of a Phase I randomized clinical trial in flavivirus-naïve adults. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, 15(9), 2195–2204. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1546523>

MANOFF, S. B., George, S. L., Bett, A. J., Yelmene, M. L., Dhanasekaran, G., Eggemeyer, L., Slusser, M. L., Dubey, S. A., Casimiro, D. R., Clements, D. E., Martyak, T., Pai, V., Parks, D. E., & Collier, B. A. G. (2015). Preclinical and clinical development of a dengue recombinant subunit vaccine. **Vaccine**, 33(50), 7126–7134. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.101>

MARQUES, C. A., Siqueira, M. M. de., & Portugal, F. B. (2020). Avaliação da não completude das notificações compulsórias de dengue registradas por município de pequeno porte no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 25(3), 891-900. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020253.16162018>

MEDEIROS, H. I. R. et al. Perfil epidemiológico notificados dos casos de dengue no Estadoda Paraíba no período de 2017 a 2019. *Braz. J. of Develop.,Curitiba*, v.6, n.8,p. 57536- 57547aug.2020.

MENDES, Micael Sena; BARBOSA, Daniela Borges Marquez; BRITO, Aline de Sousa. OS TIPOS DE DENGUE E SEUS SOROTIPOS. **REVISTA DE TRABALHOS ACADÊMICOS-UNIVERSO-GOIÂNIA**, v. 1, n. 10, 2022.

MUSTAFA, M. S., RASOTGI, V., JAIN, S., e GUPTA, V. (2015). Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical journal, Armed Forces India**, 71(1), 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>

NARVEKAR, P., Gimblet-Ochieng, C., Montoya, M., Andrade, P., Andrade, D. v, Katzelnick, L., Henein, S., Balmaseda, A., de Silva, A., & Harris, E. (2019). Serological characterization of homotypic and heterotypic repeat dengue virus infections in a long-term cohort study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 101(5), 250. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2019>

NOGUEIRA RMR, Zagner SMO, Martins ISM, Lampe E, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome (DHF/DSS) caused by serotype 2 in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 86: 269, 1991.

NORMILE, D. (2013). Surprising New Dengue Virus Throws a Spanner in Disease Control Efforts. **Science**, 342(6157), 415–415. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.342.6157.415>

NUNES J. S. Dengue: Etiologia, patogênese e suas implicações a nível global. Dissertação de Mestrado, Universidade da Beira Interior, Cavilhã – Portugal, 2011.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (2019). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/dengue>. Acesso em: 11 jul. 2021

OSORIO, J. E., PARTIDOS, C. D., WALLACE, D., e STINCHCOMB, D. T. (2015). Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. **Vaccine**, 33(50), 7112–7120. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.022>

PALHARES, D. (2021). Dengue exantemática mimetizando rubéola. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 96(1), 88–90. <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.06.007>

PALÚ OROZCO, A., García Fernández, R. C., Tercero Méndez, D., Torres Hernández, M., & Carolina Estrada, L. (2017). Características del virus del dengue y su pronóstico bioclimático en el Departamento de Cortés. **MEDISAN**, 21(9), 2002–2009. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000900005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000900005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

PANG J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, Lye DC. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1641. doi: 10.1371/journal.pntd.0001641. Epub 2012 May 1. PMID: 22563519; PMCID: PMC3341340.

PARANÁ. Secretaria do Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação – Dengue, 2016. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br>. Acesso em: 12 jul. 2021.

PARANÁ. Secretaria do Estado da Saúde. Portal Dengue Mata. Disponível em: <http://www.dengue.pr.gov.br/Pagina/Boletins-da-Dengue>. Acesso em: 01 ago. 2021.

PARANÁ. Secretaria do Estado da Saúde. Diretoria de atenção e vigilância em saúde. Plano estadual de contingência para epidemias de dengue, zika vírus e febre chikungunya Novembro/2020. (n.d.). [www.saude.pr.gov.br](http://www.saude.pr.gov.br)

PARANAVITANE, S. A., Gomes, L., Kamaladasa, A., Adikari, T. N., Wickramasinghe, N., Jeewandara, C., Shyamali, N. L. A., Ogg, G. S., & Malavige, G. N. (2014). Dengue NS1 antigen as a marker of severe clinical disease. **BMC Infectious Diseases**, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0570-8>

PATEL B, Longo P, Miley MJ, Montoya M, Harris E, de Silva AM (2017) Dissecting the human serum antibody response to secondary dengue virus infections. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 11(5): e0005554. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005554>

PEÑA, Lorena Carolina; PAMPHILE, João Alencar; DOS SANTOS OLIVEIRA, João Arthur Arthur. MOSQUITO Aedes spp. VETOR DE IMPORTANTES ARBOVIROSES: DO CONTROLE CLÁSSICO AO BIOTECNOLÓGICO, UMA BREVE REVISÃO. **Revista Valore**, [S.l.], v. 7, p. e-7052, set. 2022. ISSN 2526-043X. Disponível em: <<https://revistavalore.emnuvens.com.br/valore/article/view/1223/975>>. Acesso em: 06 out. 2022. doi:<https://doi.org/10.22408/reva7020221223e-7052>.

PRETO, C., Maron de Mello, A., Cesário Pereira Maluf, E. M., Teixeira Krainski, E., Graeff, G., de Sousa, G. A., da Silva, L. R., Vieira da Costa-Ribeiro, M. C., da Cruz Magalhães Buffon, M., Shimakura, S. E., Raboni, S. M., Siqueira de Carvalho, D., & Luhm, K. R. (2021). Vaccination coverage and adherence to a dengue vaccination program in the state of Paraná, Brazil. **Vaccine**, 39(4), 711–719. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.030>

RIBEIRO, MG de C.; MARTINS, MMF FATORES DETERMINANTES PARA OS ÍNDICES DE MORBIMORTALIDADE DOS CASOS DE DENGUE NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL. **REVISTA FOCO**, [S. l.], v. 16, n. 5, pág. e2012, 2023. DOI: 10.54751/revistafoco.v16n5-121. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/2012>. Acesso em: 30 mai. 2023.

RIZZI CB, Rizzi RL, Pramiu PV, Hoffmann E, Codeço CT. *Considerações sobre a dengue e variáveis de importância à infestação por Aedes aegypti*. Hygeia [Internet]. 22 de junho de 2017 [Acesso em 9 de janeiro de 2022];13(24):24-40. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/35133>

RODENHUIS-ZYBERT, I. A., Wilschut, J., & Smit, J. M. (2010). Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0357-z>

RAMASAMY, V., Arora, U., Shukla, R., Poddar, A., Shanmugam, R. K., White, L. J., Mattocks, M. M., Raut, R., Perween, A., Tyagi, P., de Silva, A. M., Bhaumik, S. K., Kaja,

K., Villinger, F., Ahmed, R., Johnston, R. E., Swaminathan, S., & Khanna, N. (2018). A tetravalent virus-like particle vaccine designed to display domain III of dengue envelope proteins induces multi-serotype neutralizing antibodies in mice and macaques which confer protection against antibody dependent enhancement in AG129 mice. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006191>

ROTHMAN, A. Imunidade ao vírus da dengue: um conto do pecado antigênico original e tempestades tropicais de citocinas. *Nat Rev Immunol* 11, 532–543 (2011). <https://doi.org/10.1038/nri3014>

SÁEZ-LLORENS, X., Tricou, V., Yu, D., Rivera, L., Tuboi, S., Garbes, P., Borkowski, A., & Wallace, D. (2017). Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. **The Lancet Infectious Diseases**, 17(6), 615–625. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30166-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30166-4)

SANTA CATARINA. Divisão de Vigilância Epidemiológica (DVE). Nova classificação dos casos de dengue, implantação do Sinan Online e alterações na ficha de investigação de dengue, 2014. Apresentação para curso de capacitação. Disponível em:

[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/capacitacao/Ap\\_nova\\_classif\\_dengue\\_2014.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/capacitacao/Ap_nova_classif_dengue_2014.pdf). Acesso em: 31 jul. 2021.

SANT'ANNA, E. Morte por dengue hemorrágica foi recorde em 2007. In: O Estado de São Paulo. 5 fevereiro de 2008. Disponível em: <https://emails.estadao.com.br/noticias/geral,morte-por-dengue-hemorragica-foi-recorde-em-2007,119844>. Acesso em: 12 jul. 2021.

SARON WAA, Rathore APS, Ting L, et al. *Flavivirus* serocomplex cross-reactive immunity is protective by activating heterologous memory CD4 T cells. *Sci Adv*. 2018;4(7):eaar4297. Published 2018 Jul 4. doi:10.1126/sciadv.aar4297

SESA – PR Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Manual de normas e procedimentos para vacinação - dengue. Curitiba, 2017.

SILVA, M. B. A, et al. Perfil das arboviroses Dengue, Chikungunya e Zika no Distrito Sanitário III do município de Recife, Pernambuco, Brasil. *Revista Brasileira de Meio Ambiente* v.9 n.1 039-050, 2021.

SIMON AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085

SIMMONS, C. P., Farrar, J. J., van Vinh Chau, N., Wills, B., Ham Tu, B., & Chi Minh City, H. (2012). Current Concepts Dengue. **New England Journal of Medicine Med** (Vol. 366).

SOO, K. M., Khalid, B., Ching, S. M., & Chee, H. Y. (2016). Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS ONE*, 11(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154760>

SOUZA, N. M. (2018). Análise da expressão constitutiva in vitro da proteína NS1 de Dengue vírus em células humanas. Dissertação de Mestrado Universidade Federal de Ouro Preto.

SRIDHAR, S., Luedtke, A., Langevin, E., Zhu, M., Bonaparte, M., Machabert, T., Savarino, S., Zambrano, B., Moureau, A., Khromava, A., Moodie, Z., Westling, T., Mascareñas, C., Frago, C., Cortés, M., Chansinghakul, D., Noriega, F., Bouckenoghe, A., Chen, J., ... DiazGranados, C. A. (2018). Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800820>

ST JOHN, A. L., e S RATHORE, A. P. (2019). Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>

TAKADA, A., Ebihara, H., Feldmann, H., Geisbert, T. W., & Kawaoka, Y. (2007). Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 196(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1086/520581>

TELES, W. S. et al. DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS CAUSADOS POR DEFICIÊNCIAS DOS FATORES DE COAGULAÇÃO VIII, IX E VW. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, p. S270-S271, 2022.

TIRADO SMC, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Virallimmunol*.(2003) 16:69–86.doi: 10.1089/088282403763635465

THOMAS, S. J., e YOON, I.-K. (2019). Human Vaccines & Immunotherapeutics ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/khvi20> A review of Dengvaxia®: development to deployment. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>

TREMBLAY, N., FREPPEL, W., SOW, A. A., e CHATEL-CHAIX, L. (2019). The Interplay between Dengue Virus and the Human Innate Immune System: A Game of Hide and Seek. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040145>

TSANG, T. K., Ghebremariam, S. L., Gresh, L., Gordon, A., Halloran, M. E., Katzelnick, L. C., Rojas, D. P., Kuan, G., Balmaseda, A., Sugimoto, J., Harris, E., Longini, I. M., & Yang, Y. (2019). *Effects of infection history on dengue virus infection and pathogenicity*. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09193-y>

TWIDDY SS, Farrar JJ, Vinh Chau N, et al. Phylogenetic relationships and differential selection pressures among genotypes of dengue-2 virus. *Virology*. 2002;298(1):63-72. doi:10.1006/viro.2002.1447

USME-CIRO JA, Méndez JA, Laiton KD, Páez A. The relevance of dengue virus genotypes surveillance at country level before vaccine approval. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2674-2678. doi:10.4161/hv.29563

VEDOR DE PAULA, E. (2005). Evolução espaço-temporal da dengue e variação termopluiométrica no Paraná: uma abordagem geográfica. **Revista RAÍÇA**, Curitiba, n. 10, p. 33-48, 2005. Editora UFPR

VELANDIA-ROMERO, M. L., Coronel-Ruiz, C., Castro-Bonilla, L., Camacho-Ortega, S., Calderón-Peláez, M. A., Castellanos, A., Olano, V. A., Porras, A., Arevalo-Herrera, M., Villamil-Gómez, W., & Castellanos, J. E. (2020). Prevalence of dengue antibodies in healthy children and adults in different Colombian endemic areas. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.045>

ZARA, A. L. D. S. A.; Santos, S. M. D.; Fernandes Coelho, G. E. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Saúde*, v. 25, p. 391-404, 2016.

ZAYATZ, João Carlos et al. ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES DE DENGUE NO PARANÁ: ESTUDO DE CASO A PARTIR DA ESTATÍSTICA DESCRITIVA E ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIA MÚLTIPLA. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 15, n. 01, p. 65-85, 2023.

WAGGONER, J. J., Balmaseda, A., Gresh, L., Sahoo, M. K., Montoya, M., Wang, C., Abeynayake, J., Kuan, G., Pinsky, B. A., & Harris, E. (2016). Homotypic Dengue Virus Reinfections in Nicaraguan Children. *Journal of Infectious Diseases*, 214(7), 986–993. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw099>

WAN, Y., Shang, J., Sun, S., Tai, W., Chen, J., Geng, Q., He, L., Chen, Y., Wu, J., Shi, Z., Zhou, Y., Du, L., Li, F., Wan, C. Y., & Tom Gallagher, E. (2020). Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry VIRUS-CELL INTERACTIONS crossm. **Jvi.Asm.Org 1 Journal of Virology**, 94, 2015–2034. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>

WHITEHEAD, S. S., Durbin, A. P., Pierce, K. K., Elwood, D., McElvany, B. D., Fraser, E. A., Carmolli, M. P., Tibery, C. M., Hynes, N. A., Jo, M., Lovchik, J. M., Larsson, C. J., Doty, E. A., Dickson, D. M., Luke, C. J., Subbarao, K., Diehl, S. A., & Kirkpatrick, B. D. (2017). In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 11(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005584>

WHO: Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009

WHO/TDR: Report of the Scientific Working Group on Dengue (TDR/SWG/08) 2006.

WHO - World Health Organization. Weekly epidemiological record. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. No. 30, 2016, 91, 349-364. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>

## ANEXO 1-A – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE 2001 - 2015

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE						
<b>CASO SUSPEITO:</b> Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.						
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/enferma		DENGUE		
	3	Código (CID10)	Data da Notificação			
Notificação Individual	4	UF	5	Município de Notificação		
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		
	7	Data dos Primeiros Sintomas				
Dados de Residência	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento	
	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12	Gestante
	13	Raça/Cor			1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 6 - Ignorado	
Dados de Residência	14	Escolaridade			0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica	
	15	Número do Cartão SUS		16	Nome da mãe	
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	
Dados de Residência	19	Distrito		20	Bairro	
	21	Logradouro (rua, avenida, ...)		22	Número	
	23	Complemento (apto., casa, ...)		24	Geo campo 1	
Dados de Residência	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência	
	27	CEP		28	(DDD) Telefone	
	29	Zona		30	Pais (se residente fora do Brasil)	
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)						
Dados Laboratoriais	31	Data da Investigação		32	Ocupação	
	33	Exame Sorológico (IgM)		34	Resultado	
	35	Isolamento Viral		36	Resultado	
Dados Laboratoriais	37	RT-PCR		38	Resultado	
	39	Histopatologia		40	Resultado	
	41	Imunohistoquímica		41	Resultado	
Conclusão	42	Classificação Final		43	Critério de Confirmação/Descarte	
	44	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)		45	UF	
	46	Pais		47	Município	
Conclusão	48	Distrito		49	Bairro	
	50	Doença Relacionada ao Trabalho		51	Evolução do Caso	
	52	Data do Óbito		53	Data do Encerramento	



ANEXO 1-B – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE 2016 - 2020

**SINAN**

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

**SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO**  
**FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA Nº**

**Caso suspeito de dengue:** pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae. aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaleia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

**Caso suspeito de Chikungunya:** febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

<b>Dados Gerais</b>	1 Tipo de Notificação <span style="float: right;">2 - Individual</span>		2 Agravado/bença <b>1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA</b> <input type="checkbox"/>		3 Código (CID10) <span style="float: right;">3 Data da Notificação</span>	
	4 UF <span style="float: right;">5 Município de Notificação</span>		6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		10 (ou) Idade <span style="float: right;">11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 12 Gestante <input type="checkbox"/></span>	
<b>Notificação Individual</b>	13 Raça/Cor <span style="float: right;">14 Escolaridade</span>		15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe	
	17 UF <span style="float: right;">18 Município de Residência</span>		19 Código (IBGE)		20 Distrito	
	21 Bairro		22 Logradouro (rua, avenida,...)		23 Código	
<b>Dados de Residência</b>	24 Número		25 Complemento (apto., casa, ...)		26 Geo campo 1	
	27 Geo campo 2		28 Ponto de Referência		29 CEP	
	30 (DDD) Telefone		31 Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado		32 País (se residente fora do Brasil)	
	<b>Dados clínicos e laboratoriais</b>					
<b>Dados clínicos</b>	33 Data da Investigação		34 Ocupação			
	35 Sinais clínicos e achados laboratoriais inespecíficos 1-Sim 2- Não					
	36 Doenças pré-existentes 1-Sim 2- Não 9-Ignorado					
<b>Dados laboratoriais</b>	37 Sorologia (IgM) Chikungunya		38 Exame PRNT		39 Resultado	
	40 Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)		41 Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)		42 Data da Coleta	
	43 Sorologia (IgM) Dengue		44 Exame NS1		45 Resultado	
	46 Data da Coleta		47 Resultado		48 Data da Coleta	
	49 Isolamento		50 RT-PCR		51 Resultado	
52 Data da Coleta		53 Resultado		54 Data da Coleta		
55 Sorotipo		56 Histopatologia		57 Imunohistoquímica		
58 1- DENV 1 2- DENV 2 3- DENV 3 4- DENV 4		59 1- Compatível 2-Incompatível 3- Inconclusivo 4- Não realizado		60 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado		

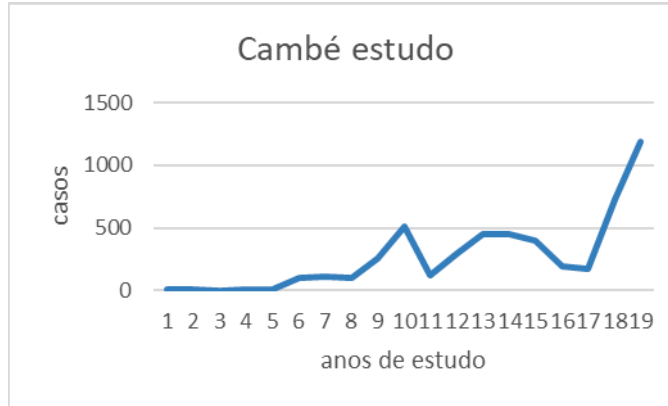
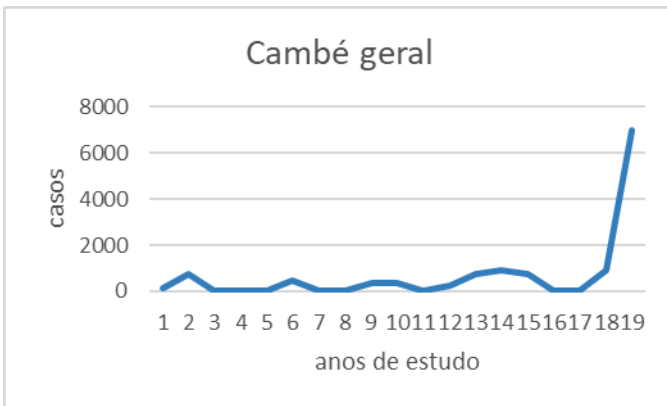
Chikungunya/Dengue Sinan Online SVS 01/09/2014

Hospitalização	50 Ocorreu Hospitalização? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>		51 Data da Internação		52 UF	53 Município do Hospital		Código (IBGE)	
	54 Nome do Hospital			Código		55 (DDD) Telefone			
Conclusão	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)								
	56 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado				57 UF	58 País			
	59 Município		Código (IBGE)		60 Distrito		61 Bairro		
	62 Classificação 5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue com Sinais de Alarme 12- Dengue Grave 13- Chikungunya				63 Critério de Confirmação/Descarte 1- Laboratório 2- Clínico-Epidemiológico 3-Em investigação		64 Apresentação clínica <input type="checkbox"/> Aguda <input type="checkbox"/> Crônica		
	65 Evolução do Caso 1-Cura 2- Óbito pelo agravamento 3- Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado			66 Data do Óbito		67 Data do Encerramento			
<b>Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave</b>									
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave	68 Dengue com sinais de alarme 1-Sim 2- Não 9-Ignorado		<input type="checkbox"/> Vômitos persistentes		<input type="checkbox"/> Aumento progressivo do hematócrito		69 Data de início dos sinais de alarme:		
	<input type="checkbox"/> Hipotensão postural e/ou hipotímia		<input type="checkbox"/> Dor abdominal intensa e contínua		<input type="checkbox"/> Hepatomegalia >= 2cm				
	<input type="checkbox"/> Queda abrupta de plaquetas		<input type="checkbox"/> Letargia ou irritabilidade		<input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos				
			<input type="checkbox"/> Sangramento de mucosa/outras hemorragias						
70 Dengue grave 1-Sim 2- Não 9-Ignorado		Extravasamento grave de plasma:		Sangramento grave:					
<input type="checkbox"/> Pulso débil ou indetectável		<input type="checkbox"/> Taquicardia		<input type="checkbox"/> Hematêmese		<input type="checkbox"/> Metroragia volumosa			
<input type="checkbox"/> PA convergente <= 20 mmHg		<input type="checkbox"/> Extremidades frias		<input type="checkbox"/> Melena		<input type="checkbox"/> Sangramento do SNC			
<input type="checkbox"/> Tempo de enchimento capilar		<input type="checkbox"/> Hipotensão arterial em fase tardia		Comprometimento grave de órgãos:					
<input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória				<input type="checkbox"/> AST/ALT > 1.000		<input type="checkbox"/> Miocardite		<input type="checkbox"/> Alteração da consciência	
				<input type="checkbox"/> Outros órgãos, especificar:					
71 Data de início dos sinais de gravidade:									
<b>Informações complementares e observações</b>									
<b>Observações Adicionais</b>									
Investigador	Município/Unidade de Saúde					Cód. da Unid. de Saúde			
	Nome			Função		Assinatura			
Chikungunya/Dengue					SVS 01/09/2014				

## ANEXO 2 – COMPARAÇÃO GRÁFICA ENTRE OS CASOS DE DENGUE NA POPULAÇÃO GERAL E A POPULAÇÃO DO ESTUDO POR MUNICÍPIO

Tomando por base os relatórios de dengue na população geral por municípios e realizando a comparação com o grupo de estudo no mesmo período obtemos as incidências apresentadas no ANEXO abaixo:

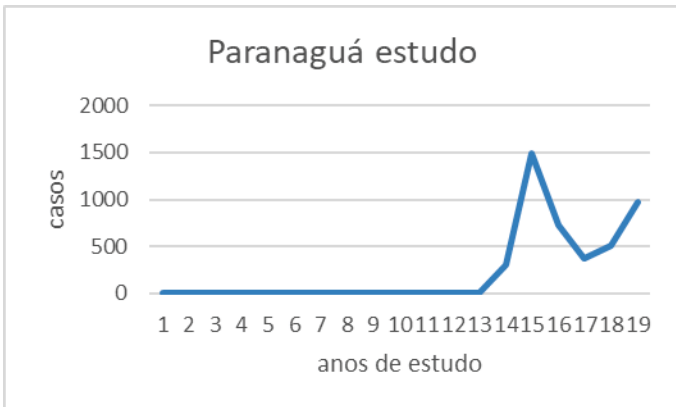




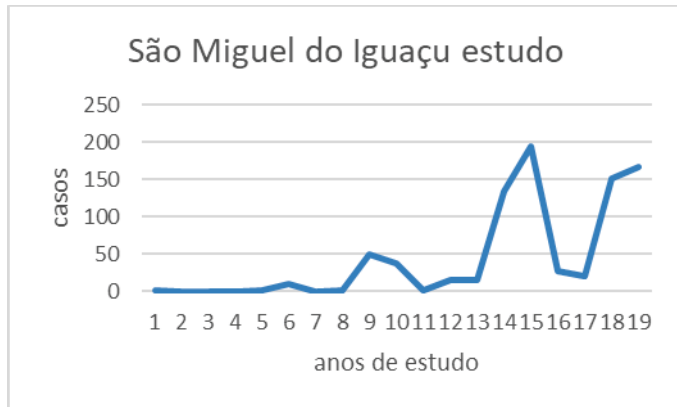


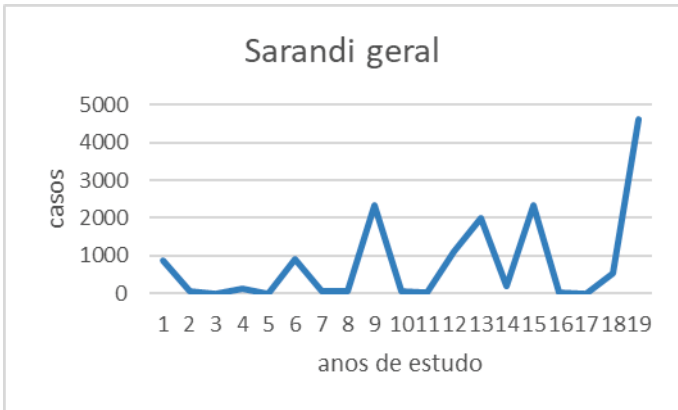
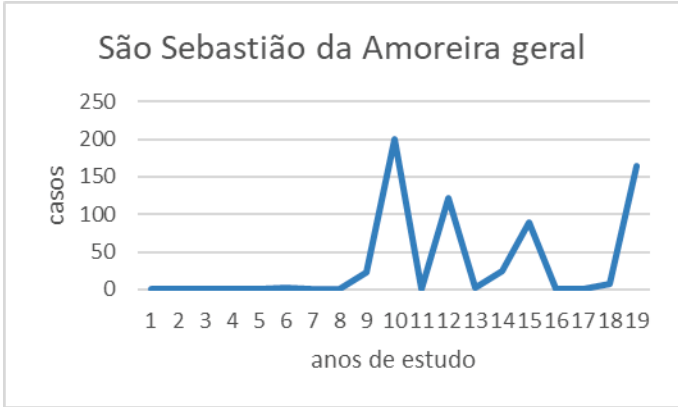


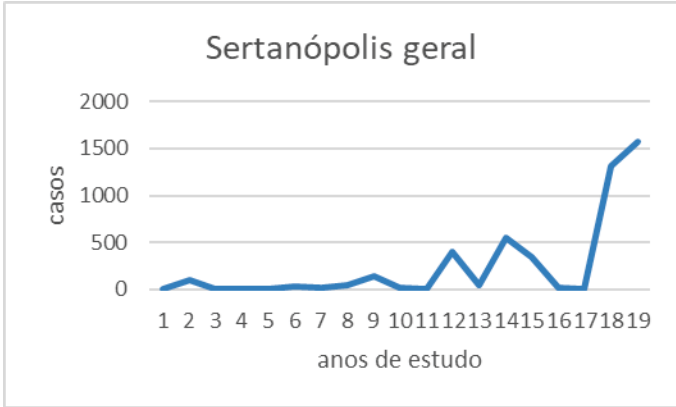













## ANEXO 3 – CERTIFICADO DE TRADUÇÃO DO ARTIGO 1

 <b>Humanas</b> setor de ciências humanas UFPR	 <b>UFPR</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
<h1>Translation Certificate</h1>	
<p>The <b>Academic Publishing Advisory Center*</b> (CAPA) of the Federal University of Paraná hereby certifies that the manuscript entitled</p>	
<p><u>DENGUE VIRUS REINFECTION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW</u></p>	
<p>written by <u>Gustavo Araujo de Almeida</u> as first author, has undergone a thorough translation and editing process by two specialists in academic writing in English.</p>	
<p><b>Curitiba, Brazil, <u>May 30th, 2022</u></b></p>	
<p>Translators: 1- <u>Gabriel Dias de Oliveira</u></p>	<p><i>Monica Setuyo Okamoto</i></p>
<p>2- <u>Marcelo Vitor Rodrigues</u></p>	<p><b>Dr. Monica Setuyo Okamoto, director</b></p>
<p><small>* Centro de Assessoria de Publicação Acadêmica - <a href="http://www.capa.ufpr.br">www.capa.ufpr.br</a></small></p>	

**ANEXO 4 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1**

# Submission Confirmation

---

 Print

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Acta Paulista de Enfermagem

**Manuscript ID**

APE-2022-0124

**Title**

DENGUE VIRUS REINFECTION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

**Authors**

DE ALMEIDA, GUSTAVO

DE ALMEIDA, TATIANA

carvalho, denise

Luhm, Karin

**Date Submitted**

26-Jun-2022

---

---