

AVALIAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO
MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) PARA CASOS DE DENGUE NO RIO DE
JANEIRO E DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA
COMPUTACIONAL PARA APOIO AO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE
DENGUE

Gleicy Amorim Macedo

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Engenharia Biomédica,
COPPE, da Universidade Federal do Rio de
Janeiro, como parte dos requisitos necessários à
obtenção do título de Doutor em Engenharia
Biomédica.

Orientadores: Flávio Fonseca Nobre

Patrícia Brasil

Rio de Janeiro

Dezembro de 2014

AVALIAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE
SAÚDE (OMS) PARA CASOS DE DENGUE NO RIO DE JANEIRO E
DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA COMPUTACIONAL PARA APOIO AO
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DENGUE

Gleicy Amorim Macedo

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA, (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Flavio Fonseca Nobre, Ph.D.

Dr^a. Patrícia Brasil, Dsc.

Dr^a. Cláudia Torres Codeço, Ph.D.

Prof. Renan Moritz Varnier Rodrigues de Almeida, Ph.D.

Prof. José M. Seixas, DSc.

Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, Dsc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

DEZEMBRO DE 2014

Macedo, Gleicy Amorim

Avaliação da classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para casos de dengue no rio de janeiro e desenvolvimento de um sistema computacional para apoio ao diagnóstico clínico de dengue/ Gleicy Amorim Macedo. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2014.

XXII, 161 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Flávio Fonseca Nobre

Tese (Doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2014.

Referências Bibliográficas: p. 123-130.

1. Diagnóstico Clínico. 2. Dengue. 3. Classificação. I. Macedo, Amorim. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

Dedico este trabalho ao meu pai
Eulélio Silva Macedo (*in memoriam*).

*“The mind that opens to a new idea never returns to its original size.” Albert
Einstein*

*Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou excluí.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.
Fernando Pessoa*

Agradecimentos

Agradeço a concepção deste trabalho primeiramente à Deus, por me permitir chegar tão longe, até mesmo quando eu desisti de trilhar esse caminho.

Muitos não sabem mas ao encontrar o professor Flávio eu estava em busca de emprego e na mesma época que o resultado da seleção de doutorado saiu, eu fui selecionada para trabalhar em um setor privado da FIOCRUZ-RJ, onde sempre sonhei em trabalhar. Fiquei muito tentada em aceitar o convite do laboratório e mesmo com um ótimo salário, minha quase futura chefe me aconselhou a fazer logo meu doutorado, pois ao entrar no setor eu não poderia me dar esse luxo de estudar o doutorado por tão cedo. Após três noites sem dormir e de consultar a opinião do meu pai, decidi o caminho mais difícil (como sempre) e pouco rentável no sentido financeiro. O período de adaptação foi muito difícil também, pensei várias vezes em desistir, mas essa palavra nunca fez parte do vocabulário mesmo.

Sem dúvida, tenho que agradecer e muito ao meu orientador Flávio Nobre, por ter sido tão paciente com minhas teimosias, com os meus desânimos, diversos problemas e consequentes sumidas e por sempre me incentivar em tudo. Ele realmente foi um amigo-mestre e nunca irei me esquecer disso.

À minha amiga, chefe e co-orientadora Dra. Patrícia Brasil por ser um exemplo de cientista que sempre manteve viva a chama da ciência em mim; também pela paciência e confiança no meu trabalho.

Agradeço também aos mestres que me acompanharam e fizeram toda diferença nesta jornada. Minha eterna gratidão à professora Rosimary por sempre tirar minhas dúvidas e pelos agradáveis bate-papos nos cafés, ao Professor Wagner por me fazer gostar de matemática e por ser um exemplo de professor, ao professor Jandre pelos 40% da sua matéria de programação que ele com muito esforço conseguiu enfiar na minha cabeça e ao professor Cagy pelas aulas extras de Matlab.

Meu agradecimento especial ao secretário do PEB, Alexandre pelo exemplo de profissionalismo e acessibilidade.

Aos meus colegas de doutorado e de LESS, Renata, Arthur, André, Thiago, Alexandre, Aline, Mariá, Daniela, Cristina, Sulafa, Letícia, Felipe, Alfonso pelos momentos agradáveis seja no LESS ou nos CBEBS da vida.

Agradecimento especial para as mães Mariá e Denise pela amizade e pelos diversos grupos de estudo nos primeiros trimestres.

Agradeço ao Marcos Denício, maior responsável por tudo isso, me indicando a COPPE para fazer o doutorado e sem querer me pôs na melhor “roubada” da minha vida.

Agradeço muito a Pedro Savad pelo companheirismo e por estar ao meu lado em todos momentos difíceis, e não foram poucos, que passei durante essa jornada.

Agradeço muito a todos da minha família, em especial minha avó Elienai, minha mãe Erinaide e aos meus tios Elidinai e Cássio, que pela proximidade sempre me acompanharam mais e sempre torceram pelo meu sucesso.

E por fim, meu agradecimento maior sempre será ao meu pai que sempre foi meu maior exemplo de vida, meu apoio, meu melhor amigo. Apesar de não estar aqui hoje para assistir a minha defesa, como planejamos, com certeza de onde ele está, ele sempre estará torcendo pelo meu sucesso e acreditando mais em mim mais que eu mesma. Para ele, minha eterna gratidão.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

AVALIAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) PARA CASOS DE DENGUE NO RIO DE JANEIRO E DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA COMPUTACIONAL PARA APOIO AO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DENGUE

Gleicy Amorim Macedo

Dezembro/2014

Orientadores: Flávio Fonseca Nobre

Patrícia Brasil.

Programa: Engenharia Biomédica

Este estudo teve como objetivo analisar os perfis clínicos de 1.136 pacientes com suspeita de dengue atendidos no ambulatório do hospital do Instituto Nacional de Infectologia e em três centros de cuidados pediátricos terciários. Os casos foram classificados de acordo com as classificações clínicas propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1997 e 2009, respectivamente. Ambas as classificações foram comparadas quanto à sensibilidade e especificidade na detecção de casos graves. Posteriormente, redes neurais do tipo mapas auto-organizáveis (SOM) e algoritmo de análise de aglomerados como o algoritmo de K-médias foram usados para a identificação de grupos de pacientes com padrões similares quanto à resposta clínica ao dengue. A classificação proposta em 2009 mostrou-se superior apresentando uma maior sensibilidade e especificidade considerável em relação à classificação antiga na detecção de casos graves. A metodologia do SOM, seguida pelo algoritmo K-médias, identificou três grupos naturais, sendo um com características de dengue clássico, outro com casos graves e com sinais de alarme e um grupo com características intermediárias e maior frequência de casos descartados. Uma vez definidos os grupos, três modelos multinomiais foram construídos e testados a fim de comparar os grupos definidos pelo SOM com classificação feita por especialistas de acordo a proposta pela OMS em 2009. Cada modelo obteve uma acurácia de 61%, 64% e 75%, respectivamente.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

EVALUATION OF WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATIONS
FOR DENGUE CASES IN RIO DE JANEIRO MUNICIPALITY AND
DEVELOPMENT OF A COMPUTATIONAL SYSTEM TO SUPPORT THE
CLINICAL DIAGNOSIS

Gleicy Amorim Macedo

December/2014

Advisors: Flávio Fonseca Nobre

Patricia Brasil.

Department: Biomedical Engineering.

This study aimed to analyze the clinical profiles of 1,136 patients with suspected dengue attended in National Infectology Institute outpatient center and three tertiary pediatric care centers. These cases were classified according to clinical classifications proposed by the World Health Organization (WHO) in 1997 and 2009, respectively. Both classifications were compared in regards to their sensitivity and specificity to access severe cases. Subsequently, neural networks such as self-organizing maps (SOM) and cluster analysis algorithm such as K-means were applied to identify natural groups of patients with similar patterns for clinical response to dengue. The classification proposed in 2009 had a greater sensitivity and considerable specificity to access dengue severe cases. The methodology of SOM followed by K-means algorithm, has identified three natural groups, one with features of dengue fever or mild disease, other comprising the severe cases with a high frequency of warning signs and the last group with intermediate characteristics and higher frequency of discarded cases. Once defined groups, three multinomial models were built and tested in order to compare the groups defined by SOM versus expert's dengue classification according to the guideline proposal by the WHO in 2009. Each model obtained an accuracy of 61%, 64% and 75% respectively.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	X
ÍNDICE DE FIGURAS	XII
ÍNDICE DE QUADROS	XV
ÍNDICE DE TABELAS	XVI
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	XVIII
1. INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO PRINCIPAL	4
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
3.1. DENGUE.....	6
3.2. DEFINIÇÃO DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE	25
3.3. ANÁLISE FATORIAL DE DADOS MISTOS	26
3.4. ANÁLISE DE AGRUPAMENTO	35
3.5. REDE NEURAIS	38
3.5.1 SOM.....	41
3.6 ALGORITMO DE K-MÉDIAS.....	45
3.7 ALGORITMO GENÉTICO.....	46
3.8 MODELOS DE REGRESSÃO MULTINOMIAL (<i>MLOGIT</i>).....	51
3.9 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA OU ÍNDICE <i>KAPPA</i>	54
4 REVISÃO DE LITERATURA	56
5 MATERIAIS E MÉTODOS	64
5.1. COMPARAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES PROPOSTAS PELA OMS.	69
<i>Banco de dados</i>	69
<i>Critério de seleção</i>	69
<i>Definição de caso</i>	69

	<i>Análise</i>	70
5.2.	AVALIAÇÃO DOS PADRÕES CLÍNICOS NATURAIS E CONSTRUÇÃO DOS MODELOS PREDITIVOS.	71
	<i>Banco de dados</i>	71
	<i>Seleção de Variáveis</i>	72
	<i>Análise</i>	72
5.3.	ASPETOS ÉTICOS	75
6	RESULTADOS	76
6.1	PRIMEIRA ETAPA: COMPARAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES PROPOSTAS PELA OMS.	76
6.2	SEGUNDA ETAPA: DESENVOLVIMENTO DE MODELOS DE CLASSIFICAÇÃO	82
	6.2.1 RESULTADOS DA SELEÇÃO DE VARIÁVEIS	82
	6.2.2 RESULTADOS DO SOM.....	88
7.	DISCUSSÃO	110
8.	CONCLUSÃO	121
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122
10.	ANEXO 1- QUESTIONÁRIO	130
11.	ANEXO 2 – TABELAS	142
12.	ANEXO 3- MAPAS DA FAMD	150
13.	ANEXO 4-ARTIGO	159

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos vírus DENV.	7
Figura 2. Fases do curso clínico da dengue.....	10
Figura 3. Diagnóstico da dengue de acordo com os dias de doenças e o tipo de exames laboratoriais utilizados.....	11
Figura 4. Esquema de classificação proposta pela OMS.	14
Figura 5. Esquema de classificação proposta pela OMS em 2009.	16
Figura 6. Consenso da evidência global sobre o risco de infecção por dengue em 2010.	18
Figura 7. Tendências na epidemiologia da dengue do Brasil, 2000-2010..	23
Figura 8. Casos notificados por ano no estado e no município do Rio de Janeiro.	24
Figura 9. Representação gráfica dos dados utilizados em FAMD.	28
Figura 10. Exemplo de matriz indicadora.	29
Figura 11. Resumo da Análise de Correspondência Múltipla.	31
Figura 12. a) Representação gráfica de uma PCA de uma variável (1 variável = 1 eixo), b) Representação gráfica de uma MCA, mostrando a projeção da variável q no sub-espaço Eq; c) Representação gráfica de uma FAMD mostrando as projeções da junção de ambas técnicas (PCA e MCA) de acordo com o tipo de variável (contínua ou categórica).	34
Figura 13. Exemplo de Dendograma.	36
Figura 14. Exemplo da organização do mapa e definição das variáveis.....	41
Figura 15. Diferentes configurações de arranjo para a rede de Kohonen..	42
Figura 16. Ilustração da adaptação dos pesos de uma rede de Kohonen	44
Figura 17. Exemplo de matriz-U em 3D	44
Figura 18. Exemplo de cromossomo e gene em algoritmo genético.	47

Figura 19. Exemplo de crossover com dois pontos de corte ou corte duplo.....	49
Figura 20. Exemplos de mutação aleatória e por inversão.....	49
Figura 21. Processamento de um algoritmo genético.	49
Figura 22. Exemplo mostrando como se dá a seleção pelo método de seleção de roleta.	50
Figura 23. Fluxograma da seleção das referências.....	57
Figura 24. Fluxograma da metodologia utilizada para a pré-seleção das variáveis.68	
Figura 25. Fluxograma dos métodos de análise utilizados na primeira etapa.....	71
Figura 26. Fluxograma dos métodos de análise utilizados na segunda etapa.	74
Figura 27. Fluxograma de análise.	77
Figura 28. Porcentagem acumulada da variância dos dados de acordo com os autovalores.....	86
Figura 29. Avaliação do número de clusters de acordo os índices de similaridade Davies-Bouldin e Silhueta.....	86
Figura 30. Dendograma dos clusters de variáveis.....	87
Figura 31. Erro topográfico e de quantização de acordo com o número de neurônios ativados.....	88
Figura 32. Matriz-U representada em três dimensões.....	89
Figura 33. Matriz U em duas dimensões e os três grupos encontrados pelo algoritmo de K-médias.....	89
Figura 34. a) valor mínimo que indica o melhor número de grupos definido índice de Davies-Bouldin (DB), b) valor máximo que determina o melhor número de grupos de acordo com o índice de Silhueta.....	90
Figura 35. Características laboratoriais, idade e dias após o início dos sintomas entre os grupos encontrados.	93
Figura 36. Características laboratoriais, idade e dias após o início dos sintomas entre os grupos teste.	96

Figura 37. Probabilidade por classe dos indivíduos testados pelo modelo de regressão logística multinomial do grupo 1.....	97
Figura 38. Probabilidade por classe dos indivíduos testado pelo modelo de regressão logística multinomial do grupo 2.....	98
Figura 39. Probabilidade por classe dos indivíduos testado pelo modelo de regressão logística multinomial do grupo 3.....	98
Figura 40. Matriz de confusão do grupo 1.....	99
Figura 41. Matriz de confusão do grupo 2.....	100
Figura 42. Matriz de confusão do grupo 3.....	100
Figura 43. Matriz de confusão do grupo 1 sem os casos descartados.....	102
Figura 44. Matriz de confusão do grupo 2 sem os casos descartados.....	103
Figura 45. Matriz de confusão do grupo 3 sem os casos descartados.....	103
Figura 46. Matriz de confusão do resultado do modelo multinomial sem o SOM versus a classificação do especialista.....	106
Figura 47. Matriz de confusão do resultado modelo multinomial sem o SOM e sem os casos descartados versus a classificação do especialista.....	107
Figura 48. Matriz de confusão do resultado geral do SOM versus a classificação do especialista.....	108
Figura 49. Matriz de confusão do resultado geral do SOM sem os casos descartados versus a classificação do especialista.....	109
Figura 50. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 2.....	150
Figura 51. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 3.....	151
Figura 52. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 4.....	152
Figura 53. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 5.....	153
Figura 54. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 6.....	154
Figura 55. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 7.....	155
Figura 56. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 8.....	156

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Modelo de tabela de cálculo de sensibilidade e especificidade.....	26
Quadro 2. Interpretação dos valores do índice de concordância Kappa.....	55
Quadro 3. Variáveis selecionadas para cada grupo pela técnica de algoritmo genético.....	95

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão de literatura.	56
Tabela 2. Distribuição das classificações e características dos casos.	79
Tabela 3. Características clínicas de acordo com as classificações propostas pela OMS em 1997 e em 2009.	80
Tabela 4. Diferença entre as sensibilidades, especificidades, valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN) entre a classificação tradicional e revisada.	82
Tabela 5. Frequência das variáveis categóricas.	84
Tabela 6. Média e mediana das variáveis contínuas	85
Tabela 7. Características clínicas dos grupos encontrados.	91
Tabela 8. Distribuição da classificação feita pelo especialista e dos casos confirmados laboratorialmente.	92
Tabela 9. Características clínicas dos grupos teste.	95
Tabela 10. Distribuição da classificação feita pelo especialista e dos casos confirmados dos grupos teste	96
Tabela 11. Estatísticas do grupo 1 por classes.	101
Tabela 12. Estatísticas do grupo 2 por classes.	101
Tabela 13. Estatísticas do grupo 3 por classes.	101
Tabela 14. Estatísticas do grupo 1 por classes e sem os casos descartados.	104
Tabela 15. Estatísticas do grupo 2 por classes e sem os casos descartados.	104
Tabela 16. Estatísticas do grupo 3 por classes e sem os casos descartados.	104
Tabela 17. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo modelo multinomial sem o SOM.	106
Tabela 18. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo modelo multinomial sem o SOM e sem os casos descartados.	107

Tabela 19. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo SOM.	108
Tabela 20. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo SOM sem os casos descartados.....	109
Tabela 21. Modelo de regressão logística multinomial do grupo 1.	142
Tabela 22. Modelo de regressão logística multinomial do grupo 2.	142
Tabela 23. Modelo de regressão logística multinomial do grupo 3.	143
Tabela 24. Probabilidades por categoria dos indivíduos testados para o grupo 1 e comparação entre as classificações do modelo proposto e do especialista.	143
Tabela 25. Probabilidades por categoria dos indivíduos testados para o grupo 2 e comparação entre as classificações do modelo proposto e do especialista.	144
Tabela 26. Probabilidades por categoria dos indivíduos testados para o grupo 3 e comparação entre as classificações do modelo proposto e do especialista.	147
Tabela 27. Modelo de regressão logística multinomial sem o SOM.	149

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ANN- Rede Neural Artificial do inglês *Artificial Neural Network*

DC- Dengue Clássico

FHD-Febre Hemorrágica do Dengue

SCD-Síndrome do Choque da Dengue

DCC- Dengue Com Complicações

DENCO- estudo multicêntrico denominado *Dengue Control*

DSSA- Dengue Sem Sinais de Alarme

DCSA-Dengue Com Sinais de Alarme

DG-Dengue Grave

OMS-Organização Mundial de Saúde

DENV- *Dengue Virus*

ADE- *Antibody dependent enhancement*

NS1- *Non Structural protein 1*

IgM- Imunoglobulina M

IgG- Imunoglobulina G

ELISA- *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

RT-RT-PCR- *Reverse transcription polymerase chain reaction*

RNA- *Ribonucleic Acid*

OFI- *Others Febril Illness*

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

VPP- Valor Preditivo Positivo

VPN- Valor Preditivo Negativo

FAMD- *Factor Analysis of Mixed Data*

AC- Análise de Correspondência

MFA- *Multiple Factor Analysis*

PCA- *Principal Component Analysis*

MCA- *Multiple Correspondence Analysis*

MDS- *Multidimensional Scaling*

SOM- *Self Organizing Map*

BMU- *Best Match Unit*

GLM- *Generalized Linear Models*

SSE- *Sum of squared errors*

DB- *Davies-Bouldin*

MFNN- *Multilayer Feed-forward Neural Network*

BIA- *Bioelectrical Impedance Analysis*

INI- Instituto Nacional de Infectologia

DFA- Doenças Febris Agudas

FIOCRUZ- Fundação Oswaldo Cruz

TRO- Terapia de Reidratação Oral

CIVD- Coagulação Intravascular Disseminada

TGO- Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP- Transaminase Glutâmico Pirúvica

NA- Não se Aplica

SI- Sem Informação

PA- Pressão Arterial

RX- Raio X

UTI- Unidade de Tratamento Intensivo

1. INTRODUÇÃO

Com o crescente avanço tecnológico e conseqüente acúmulo de informações disponíveis, faz-se cada vez mais necessária a aplicação de técnicas que auxiliem no gerenciamento eficaz da informação e a utilização desta na tomada de decisões (FAYYAD *et al.*, 1996).

O frequente avanço dos computadores nos últimos anos permitiu que modelos estatísticos e matemáticos fossem implementados em pacotes computacionais “amigáveis” e utilizados em volumes de dados cada vez maiores, possibilitando, assim, encontrar soluções para problemas complexos (HAIR *et al.*, 2013). Modelos antes aplicados somente em áreas específicas, como nas áreas das finanças e engenharia, por exemplo, tiveram suas aplicações estendidas a outras áreas, como a área da saúde.

Uma das principais aplicações no uso de tais modelos na área da saúde é no diagnóstico e prognóstico clínico de pacientes (WINSLOW *et al.*, 2012). O uso de tecnologias que envolvam métodos computacionais estatísticos ou matemáticos tornou-se cada vez mais necessário nessa área, principalmente para auxiliar os profissionais de saúde no julgamento clínico e no reconhecimento de padrões recorrentes, em tempo hábil, de doenças infecciosas.

Diversos trabalhos vêm discutindo o uso do conhecimento médico associado à técnicas de inteligência computacional como uma possível ferramenta para auxiliar os clínicos para prever e investigar o risco em pacientes com dengue (IBRAHIM *et al.*, 2005; RAO AND KUMAR, 2012). Técnicas computacionais como as Redes Neurais Artificiais (*Artificial Neural Network*- ANN) vêm sendo utilizadas nesse contexto (FAISAL, IBRAHIM, AND TAIB, 2008) a fim de se obter uma interpretação mais adequada dos perfis clínicos apresentados e potenciais fatores de risco.

A dengue apresenta um amplo espectro de apresentações clínicas, variando desde infecções assintomáticas a formas graves. Após um período de incubação de 3 a 7 dias, sintomas surgem de forma abrupta seguido de três fases: uma fase febril e aguda, uma fase crítica em torno do período de defervescência e uma fase de convalescência. A fase febril é geralmente marcada pelo aumento da temperatura, dor de cabeça, vômito,

mialgia e dores nas articulações, pode haver algumas manifestações hemorrágicas leves, como petéquias. Esta fase dura em torno de 3 a 7 dias, após a qual o paciente se recupera sem complicações. A fase crítica é o período em que alguns pacientes evoluem para um perfil mais grave da doença, caracterizado principalmente por perda de líquido para as cavidades e/ou sangramentos. Esta fase requer um maior cuidado médico, podendo haver necessidade de hidratação venosa ou infusão de hemoderivados. Após o período crítico, os pacientes entram na fase de convalescência com recuperação espontânea; no entanto, há uma grande dificuldade em definir essas formas clínicas e seus estágios, principalmente em definir quais pacientes evoluem para forma grave no período crítico (SIMMONS *et al.*, 2012).

As formas clínicas da dengue foram classificadas pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 1997. Esta classificação categorizou os casos de acordo seu perfil clínico: como febre do dengue ou dengue clássica (DC); febre hemorrágica do dengue (FHD) com graus de I a IV, sendo os graus III e IV considerados síndrome do choque da dengue (SCD). No entanto, mesmo categorizando os casos, tornou-se difícil diferenciar FHD de DC e DC de outras doenças virais, particularmente durante a fase aguda da doença.

À medida que a doença avançava geograficamente, estudos relataram as dificuldades enfrentadas pelos clínicos em aplicar essa classificação em regiões onde a dengue é endêmica (BANDYOPADHYAY, LUM, AND KROEGER 2006). Diante dessas dificuldades, uma comissão proposta pela OMS conhecida como DENCO (*Dengue Control*) desenvolveu um estudo multicêntrico para avaliar as limitações percebidas da classificação de 1997, em todas as faixas etárias no sudeste da Ásia e da América Latina, em uma tentativa de organizar as informações sobre a clínica da dengue e tratamento dos pacientes. A partir disso, um novo sistema de classificação foi proposta em 2009, dividindo-se os casos em dengue sem sinais de alarme (DSSA), a dengue com sinais de alarme (DCSA) e dengue grave (DG) (BARNIOL *et al.*, 2011).

Apesar da nova classificação ter demonstrado ser mais sensível que a anterior ainda prevalece questões quanto à especificidade em identificar um caso potencialmente grave ou grave de dengue em períodos epidêmicos, assim como diferenciar a dengue de outras doenças febris.

No Brasil, devido às graves epidemias de dengue que vêm acometendo o país, há uma necessidade crescente de implementação de novas tecnologias eficazes e capazes de auxiliar os profissionais da área de saúde. Em períodos epidêmicos, pacientes com suspeita de dengue são hospitalizados para monitorização e tratamento de suporte, pois não há ferramentas que auxiliam o clínico na identificação rápida dos casos potencialmente grave (TEIXEIRA *et al.*, 2009), medida esta que resulta em uma sobrecarga do sistema de saúde.

O Brasil é o país que mais notifica casos de dengue no mundo. Entre 1980 e 2006, aproximadamente cinco milhões de casos de dengue foram notificados desde a introdução desta doença na década de 80 no país, correspondendo a 80% dos casos de dengue notificados nas Américas. Apesar de todas as regiões brasileiras serem afetadas pela dengue, as regiões Nordeste e Sudeste concentram o maior número de notificações ao longo dos anos. Grandes metrópoles como Rio de Janeiro, onde há grande circulação de pessoas de dentro e fora do país, se destacam por proporcionarem um ambiente favorável para a transmissão da doença (MACEDO *et al.*, 2013).

Neste contexto, este trabalho foi desenvolvido com base na associação dos conhecimentos dos especialistas no problema da dengue no Rio de Janeiro, e métodos computacionais que envolvem modelos estatísticos e matemáticos a fim de desenvolver um sistema de apoio a decisão clínica. Este trabalho foi dividido em duas etapas, sendo a primeira etapa na avaliação da aplicação da nova classificação proposta em 2009 em uma área endêmica como o Rio de Janeiro, trabalho esse que foi publicado recentemente na revista *Plos One* (MACEDO *et al.*, 2014) e a segunda se concentrando em estudo do reconhecimento dos padrões clínicos naturais encontrados em pacientes suspeitos de dengue, com a construção de modelos de predição.

2 OBJETIVO PRINCIPAL

O presente estudo tem como objetivos avaliar e comparar a aplicação das classificações da OMS, a proposta em 1997 e a proposta em 2009, buscando identificar qual melhor define os pacientes graves na região estudada, e, posteriormente, desenvolver modelos preditivos usando técnicas computacionais que contemplem aspectos clínicos de pacientes com suspeita de dengue durante os períodos epidêmicos e intra-epidêmicos, em uma área endêmica como o Rio de Janeiro.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a aplicação das classificações clínicas propostas pela OMS em 1997 e 2009 em casos graves de dengue.
- Analisar e modelar o perfil clínico dos pacientes com suspeita de dengue, a fim de definir padrões naturais que possam auxiliar na classificação de casos suspeitos de dengue, utilizando técnicas computacionais.
- Desenvolver modelos preditivos que contemplem os padrões clínicos apresentados durante os períodos epidêmicos e intra-epidêmicos estudados para auxiliar na classificação de casos suspeitos de dengue.

3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Dengue

A dengue é uma doença infecciosa aguda cujo agente etiológico é um vírus pertencente à família *Flaviviridae*, agrupado sorologicamente como DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Os DENV são vírus esféricos, envelopados, com 50 a 55 nm de diâmetro e possuem como material genético uma fita simples de RNA de polaridade positiva envolto por um nucleocapsídeo eletrodense, de simetria icosaédrica, composto por uma única proteína estrutural, denominada proteína do capsídeo (C). O RNA dos *Flavivirus* é composto por 10 genes, que irá codificar as três proteínas estruturais: a proteína C e as proteínas de membrana (M) e de envelope (E). Essas proteínas compõem as projeções inseridas na bicamada lipídica que engloba o nucleocapsídeo e formam estruturas ancoradas na membrana viral. Além destas, outras 7 proteínas não-estruturais ou NS (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) são codificadas e estão associadas à fixação do complemento, produção de anticorpos, na montagem do vírus e na replicação do material genético (Figura 1) (LINDENBACH AND RICE, 2001). A filogenia de diferentes amostras de genes das proteínas estruturais dos DENV tem demonstrado a associação entre genótipos específicos (dentro dos sorotipos) e a apresentação de maior ou menor gravidade da doença. Desde que tornaram evidentes, essas diferenças intratípicas entre os DENV, estudos moleculares têm sido utilizados para identificar e agrupar as diferentes variantes, baseados nas diferenças genéticas existente entre elas (RICO-HESSE, 2010).

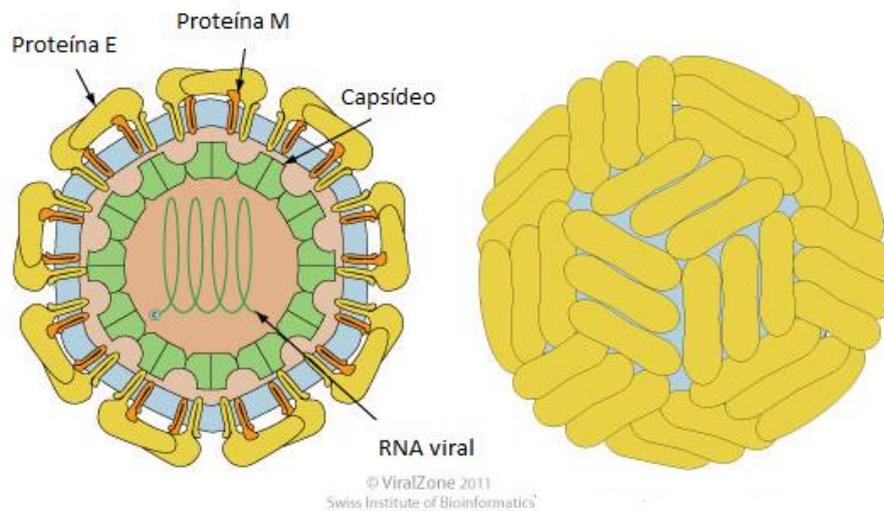


Figura 1. Estrutura dos vírus DENV. Disponível em: <http://viralzone.expasy.org/all_by_species/43.html>.

Os quatro sorotipos de DENV são geneticamente relacionados, compartilhando aproximadamente 65% da sequência de nucleotídeos que compõem seus genomas. O grau de parentesco genético encontrado nesses sorotipos é similar ao encontrado entre diferentes Flavivírus, como por exemplo, entre o vírus do oeste do Nilo e o vírus da encefalite japonesa (GUZMAN *et al.*, 2010). Adicionalmente, foram encontradas alterações na proteína E dos 4-5 genótipos que compõem cada sorotipo do DENV, tanto na sequência nucleotídica quanto na sequência de aminoácidos, com aproximadamente 6% e 3%, respectivamente. Esses dados reforçam a individualidade de cada sorotipo no que se diz respeito à sua antigenicidade tão distinta, ou seja, ao se infectar por um sorotipo específico, os anticorpos produzidos conferem imunidade duradoura para esse mesmo sorotipo e imunidade transitória para os demais (cerca de dois ou três meses). Este evento tem sido associado à principal hipótese de elucidação do aparecimento de casos graves. Essa hipótese se baseia na imunidade transitória, explicando que a infecção sequencial por diferentes sorotipos virais aumenta o risco de desenvolver quadros clínicos graves, pois a presença desses anticorpos heterólogos sub-neutralizantes preexistentes, os quais formam imunocomplexos com o vírus, facilitaria a entrada destes nas células, onde se multiplicam, aumentando assim a carga viral no indivíduo. Esta é a teoria mais difundida da infecção sequencial, também conhecida como “teoria *immune-enhancement*” ou ADE. Essa característica tem sido a maior barreira no desenvolvimento de uma vacina para dengue, pois a vacina teria que conferir imunidade equilibrada para os quatro sorotipos,

ou poderia desencadear um quadro mais grave no paciente caso ele se infectasse novamente (SIMMONS *et al.*, 2012).

Os DENV (*dengue virus*) são denominados como arbovírus (*arthropod-borne viruses*), sendo mantidos na natureza por um ciclo de transmissão envolvendo hospedeiros vertebrados e mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*. O *Ae. aegypti*, devido a seus hábitos domésticos, está envolvido no ciclo urbano da doença, sendo a espécie mais importante na transmissão do vírus ao homem (GUBLER, 1998). O homem é o único hospedeiro capaz de desenvolver as formas clínicas da doença, apesar deste ser um hospedeiro que não contribui para o ciclo natural de transmissão que envolve primatas não-humanos e mosquitos do gênero *Aedes* (GUBLER, 2002; HALSTEAD, 2007).

A transmissão dos DENV se dá através da fêmea, durante o repasto sanguíneo. A fêmea pica o homem preferencialmente durante o dia e faz posturas parciais, podendo produzir vários focos. Geralmente a maioria das fêmeas exibe um comportamento interrompido de repasto, as quais se alimentam várias vezes entre a postura de ovos, o que contribui para a rápida disseminação do vírus entre a população susceptível e a ocorrência de epidemias (GUBLER, 1998). A oviposição é efetuada alguns milímetros acima da linha da água, tendo como criadouro a parede do recipiente. Em condições adversas, estes podem permanecer viáveis por mais de um ano, retomando seu ciclo evolutivo ovo → larva → pupa → mosquito adulto, quando novamente em contato com a água. O mecanismo de transmissão salivar requer um intervalo de tempo, denominado período de incubação extrínseca, que é o tempo necessário para a replicação do vírus em seu interior e sua localização nas glândulas salivares do inseto. Após este período de incubação, que varia de 8 a 12 dias, os mosquitos podem transmitir a doença através da picada, ao indivíduo susceptível, determinando desta forma, um novo ciclo (GUBLER, 1998). Além de transmissão salivar existe a transmissão transovariana ou vertical, em que o vírus é transmitido da fêmea para sua prole, dispensando a presença do homem neste ciclo.

Com a picada ocorre a liberação do vírus junto com a saliva do mosquito. Em seguida há a replicação em células dendríticas e os novos vírus seguem para os linfonodos, células musculares lisas, estriadas e fibroblastos, ocorre então, um período de viremia (vírus no sangue) com consequente disseminação por todo organismo livre no

plasma ou no interior de fagócitos mononucleares. Neste período, os vírus podem ser facilmente isolados do sangue e dos tecidos (LINDENBACH AND RICE, 2001).

Após um período de incubação de 3 a 7 dias, os sintomas aparecem repentinamente e seguem três fases – uma febril ou fase inicial, uma fase crítica quando alguns casos podem eventualmente evoluir para uma forma mais grave da doença, e uma fase de recuperação espontânea (SIMMONS *et al.*, 2012).

A fase febril inicial é tipicamente caracterizada por temperatura elevada ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) acompanhada de dor de cabeça, vômitos, mialgia, dor nas articulações e às vezes com uma erupção macular. As crianças têm febre alta, mas geralmente são menos sintomáticas do que os adultos durante esta fase da doença. Manifestações hemorrágicas leves como petéquias e fígado palpável são comumente observados. Entre as principais características observadas em exames hematológicos, inclui-se uma leve a moderada trombocitopenia e leucopenia, muitas vezes com moderada elevação dos níveis de transaminases hepáticas. Esta fase dura de 3 a 7 dias, após o qual a maioria dos pacientes se recuperam sem complicações.

Na fase crítica, ocorre um extravasamento vascular sistêmico geralmente no período de defervescência, evidenciado por hemoconcentração, hipoproteinemia, derrame pleural, e ascite. Esse evento ocorre em uma pequena proporção de pacientes, tipicamente em crianças e adultos jovens. Inicialmente, o corpo tenta compensar a perda de líquido através de mecanismos fisiológicos, em uma tentativa de manter circulação adequada de órgãos críticos, resultando em queda da pressão. Quando a perda de líquidos se torna crítica, o paciente pode entrar em choque hipovolêmico com a pressão de pulso a 20 mm Hg ou menos, acompanhado sinais de colapso vascular periférica. Essa síndrome quando diagnosticada necessita de infusão parental de líquidos urgente (SIMMONS *et al.*, 2012). A pressão sistólica pode permanecer normal ou mesmo elevada neste momento, e o paciente pode parecer aparentemente bem, mas uma vez que este desenvolver hipotensão, pode ocorrer choque irreversível e morte mesmo com tentativas agressivas de reanimação.

Durante a transição da fase febril para fase crítica, entre 4 e 7 dias de doença, é crucial para o médico acompanhar os sinais de derrame vascular (Figura 2). Estes sinais incluem vômitos persistentes, dor abdominal cada vez mais grave, hepatomegalia, um

hematócrito elevado ou aumentando de nível com uma simultânea diminuição rápida na contagem de plaquetas, sangramento de mucosas, letargia ou agitação. Manifestações hemorrágicas são mais comuns durante este período crítico (SIMMONS *et al.*, 2012). Essa síndrome caracterizada pela permeabilidade vascular é de curta duração, revertendo espontaneamente para um nível normal depois de cerca de 48 a 72 horas, com uma rápida melhoria dos sintomas do paciente. Um exantema pode aparecer durante a fase de recuperação, e vai desde uma erupção maculopapular leve a uma grave, que resolve-se com descamação durante um período de 1 a 2 semanas. Os adultos podem ter profunda fadiga durante várias semanas ou até meses após essa fase de recuperação (SIMMONS *et al.*, 2012).

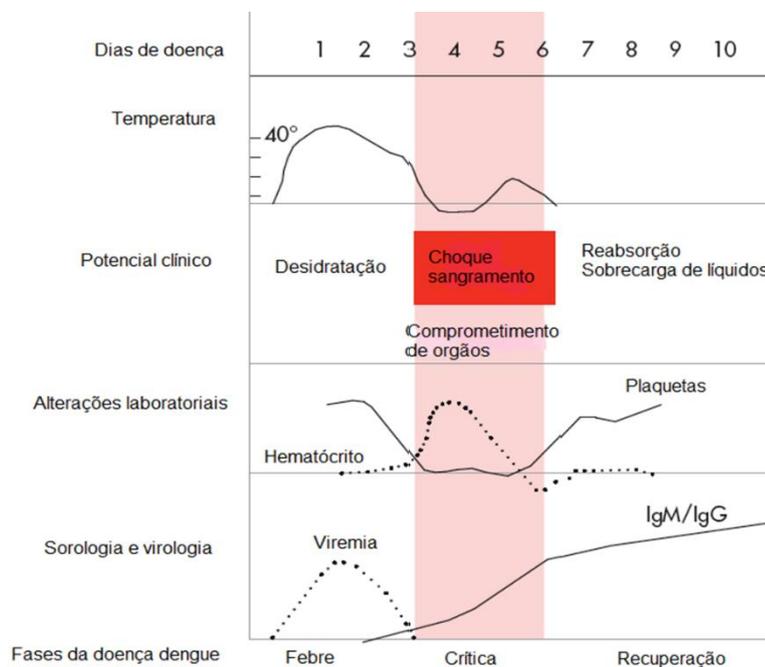


Figura 2. Fases do curso clínico da dengue (WHO, 2009).

Embora a maioria das infecções pelo vírus da dengue sejam assintomáticas, uma grande variedade de manifestações clínicas podem ocorrer, variando desde uma doença febril até uma doença grave e fatal. O diagnóstico diferencial é amplo e varia como a doença evolui. Durante a fase febril, ele inclui outras arboviroses como o Chikungunya, bem como sarampo, rubéola, infecções provocadas por enterovírus, infecções de

adenovírus, e influenza. Outras doenças também devem ser consideradas como parte do diagnóstico diferencial, como febre tifóide, malária, leptospirose, hepatites virais, doenças por riquetsias, e septicemia bacteriana a depender da epidemiologia dessas doenças no local (GUZMAN *et al.*, 2010).

O diagnóstico laboratorial da dengue é estabelecido diretamente através da detecção de componentes virais (material genético ou proteínas) no soro ou indiretamente através de testes sorológicos (detecção de anticorpos específicos). A sensibilidade de cada uma das abordagens é influenciada pelos dias de doença do paciente (SIMMONS *et al.*, 2012) (Figura 3).

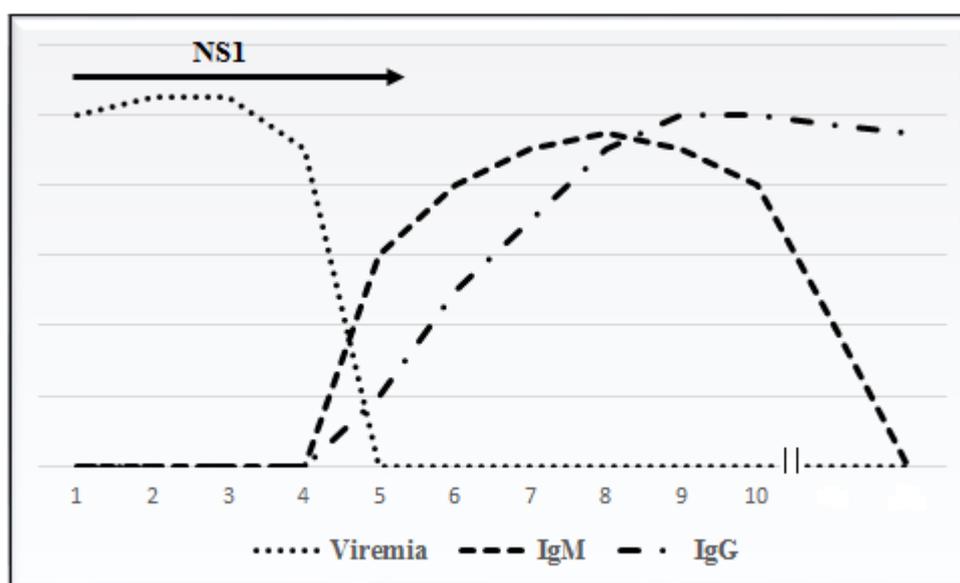


Figura 3. Diagnóstico da dengue de acordo com os dias de doenças e o tipo de exames laboratoriais utilizados. Ig: imunoglobulina G ou M; NS1: proteína não-estrutural 1.

Durante a fase febril, a detecção de ácido nucleico viral no soro por meio da técnica RT-RT-PCR (do inglês *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) ou isolamento viral e a detecção da proteína não estrutural 1 solúvel do vírus (NS1) por ensaios imunoenzimáticos como o ELISA (do inglês *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*), é suficiente para uma confirmação do diagnóstico.

A forma hexamérica da proteína NS1 é altamente conservada em todos os quatro sorotipos DENV e é encontrada em circulação no sangue dos pacientes a partir do

primeiro para o nono dia após o início da febre. Para as infecções primárias, ou seja, infecções em pessoas que não foram infectadas anteriormente, a sensibilidade do NS1 na fase febril pode exceder 90%, e pode persistir por vários dias após o fim da febre. Porém, a sensibilidade deste teste é menor nas infecções secundárias (60 a 80%), devido à grande produção de anticorpos e formação de complexos antígeno-anticorpo.

Para isolamento viral, a amostra de sangue deverá ser coletada, preferencialmente, dentro dos primeiros 5-6 dias de sintomas, durante a fase aguda. Esta amostra também será usada para a detecção de RNA viral de RT-RT-PCR, para tempo real de RT-RT-PCR, e também para a detecção de NS1. O isolamento viral é geralmente realizado em culturas de células de mosquito (clone C6 / 36 de *Aedes albopictus*) mas também podem ser cultivados em outros tipos de célula. Os vírus isolados podem ser identificados por imuno-fluorescência indireta utilizando anticorpos monoclonais contra os quatro sorotipos (CORDEIRO, 2012). Essa técnica é mais utilizada no âmbito da pesquisa devido ao seu alto custo de implementação e manutenção.

A utilização de testes de detecção do RNA viral, como o RT-RT-PCR convencional (qualitativo) e o RT-PCR em tempo real (com a quantificação da carga viral), no diagnóstico precoce de casos suspeitos, tem sido uma valiosa ferramenta, pois tem a vantagem de não apresentar diferenças significativas na sensibilidade de detecção tanto em casos de infecções primárias quanto secundárias, mesmo na ausência de IgM (CORDEIRO, 2012).

O diagnóstico sorológico da dengue se baseia na detecção de níveis elevados de imunoglobulinas M (IgM) que se ligam a antígenos do vírus em ensaios imunoenzimáticos ou em um teste rápido. O IgM pode ser detectado a partir de 4 dias após o início da febre. A soroconversão entre amostras emparelhadas é considerada uma confirmação de infecção corrente, ao passo que a detecção de IgM em uma única amostra de um paciente pode se referir à uma infecção recente, já que esse anticorpo pode estar presente na circulação por até 3 meses. No entanto, um teste positivo em apenas uma amostra analisada, juntamente com um quadro clínico consistente com a dengue, é amplamente usado para estabelecer um diagnóstico presuntivo (SIMMONS *et al.*, 2012).

A detecção de imunoglobulinas G (IgG) específicas para dengue pode ser usada para confirmar a infecção por dengue em amostras pareadas (uma na fase febril e outra

na fase de recuperação) demonstrando a soroconversão quando a primeira amostra for negativa e a segunda amostra for positiva. Este imunoenensaio também é amplamente utilizado para classificar a infecção como sendo primária ou secundária. Para isso, alguns protocolos usam as diluições de soro e os títulos de IgG específicos encontradas para avaliar o tipo de infecção. No entanto, tem sido demonstrado que o IgG possui uma reatividade cruzada com outros flavivírus como o vírus vacinal da febre amarela e da encefalite japonesa, por exemplo, portanto tem que ser avaliado juntamente com outras técnicas mais específicas (GUZMAN *et al.*, 2010).

Em resumo, a confirmação laboratorial de um caso suspeito de dengue se dar por meio dos seguintes métodos: 1) o isolamento e identificação do vírus da dengue (DENV) em amostra de sangue (soro, plasma), 2) detecção de ácido nucleico viral (RNA), utilizando a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-RT-PCR) em soro; 3) a detecção da proteína não estrutural NS1 no soro e / ou amostra de plasma; 4) a detecção de anticorpos IgM específicos para a dengue de uma única amostra de soro (em conjunto com outras técnicas) ou amostra pareada (soroconversão); 5) aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos IgG; hemaglutinação anticorpos inibidores, e / ou anticorpos neutralizantes em amostras pareadas de soro, coletadas durante a fase aguda da doença e convalescença, para um ou mais antígenos de DENV; 6) demonstração do antígeno viral em tecidos necropsiados por imuno-histoquímica ou RT-RT-PCR (CORDEIRO, 2012). Embora todas essas técnicas sejam utilizadas em conjunto para a confirmação dos casos suspeitos de dengue, apenas o isolamento viral e as técnicas moleculares são capazes de identificar o tipo viral.

O diagnóstico clínico da dengue começa com uma suspeita clínica, através do reconhecimento de uma coleção de apresentação de sintomas e sinais. Na fase febril aguda da doença, pacientes com dengue frequentemente apresentam história de febre de início súbito, que é muitas vezes acompanhada por náuseas e dores no corpo ou nas articulações. Infelizmente, estes sintomas não são exclusivos para dengue e são relacionados com outras doenças febris (OFI) o que torna o diagnóstico clínico inicial da dengue pouco específico (TANG AND OOI, 2012).

Um caso suspeito de dengue inclui todos pacientes com febre há menos de sete dias que vivem, trabalham ou estiveram em área de transmissão de dengue e que apresentem

pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: cefaleia, mialgia, artralgia, prostração, dor retroorbitária, náuseas, vômitos, exantema com ou sem prurido, prova do laço positiva, leucopenia ou qualquer sinal de alarme. Um caso confirmado já é o caso suspeito com resultados positivos para os exames de laboratório específicos para dengue como a detecção do genoma viral no soro do paciente. Um caso de dengue grave ocorre quando o paciente apresenta extravasamento plasmático levando a choque hipovolêmico não hemorrágico, derrame pleural, congestão pulmonar com insuficiência respiratória, hemorragia, principalmente do trato gastrointestinal ou intracraniana, e comprometimento de órgãos como fígado, coração ou sistema nervoso central.

O diagnóstico clínico e a classificação dos casos de dengue foram primeiramente estabelecidos em um guia de diagnóstico para dengue revisado e publicado em 1997 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esse guia classificava os casos em febre do dengue (FD) ou dengue clássico (DC) e febre hemorrágica do dengue (FHD) que seria dividida em 4 graus, sendo os dois últimos considerados Síndrome do Choque da Dengue (SCD), como mostrado no esquema a seguir (Figura 4).

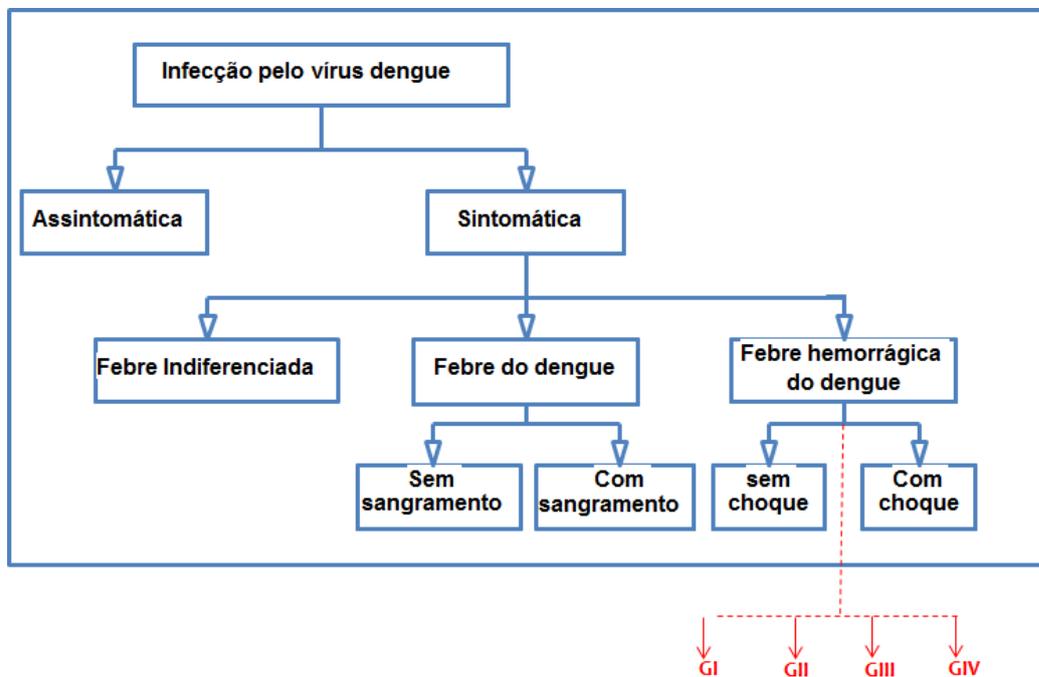
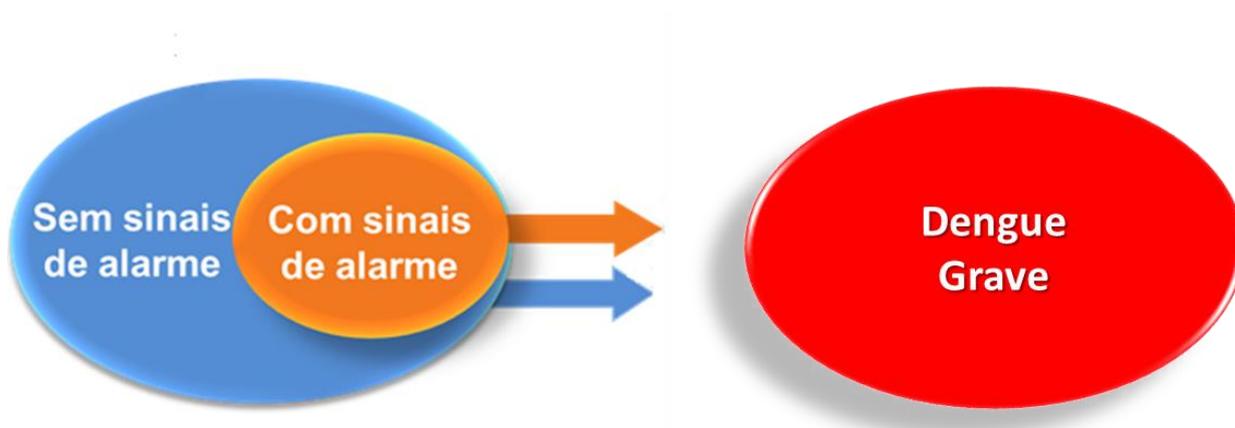


Figura 4. Esquema de classificação proposta pela OMS.

Devido à dificuldade da aplicação dessa classificação em casos suspeitos de dengue no Brasil, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), em 2007, propôs uma subdivisão desses casos em três grupos principais: a) dengue clássica, b) FHD/SCD e c) dengue com complicações (DCC). A categoria de dengue com complicações incluía todo caso grave que não se enquadrava nos critérios da OMS de FHD e quando a classificação de dengue clássica era insatisfatória (MS AND SVS, 2011).

A FD pode se apresentar tanto como uma febre autolimitada, como uma doença mais incapacitante. Ela é caracterizada com um início abrupto de febre, dor de cabeça, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, leucopenia e rash. A FHD é caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, resultando em extravasamento de plasma nas cavidades acompanhado de febre, sangramentos (teste do laço positivo, sangramentos nas mucosas como gastrointestinal, epistaxe, menorragia), plaquetopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) e hemoconcentração (aumento do hematócrito em $\geq 20\%$), podendo evoluir para o choque hipovolêmico ou não. Casos de FHD que apresentam pele fria e pegajosa, inquietação, taquicardia (pulso $> 100/\text{minuto}$), baixa pressão de pulso ($< 20 \text{ mmHg}$) e hipotensão (pressão sistólica $< 90 \text{ mmHg}$) são considerados SCD (WHO, 1997).

Com a recente revisão do esquema de classificação da dengue pela a OMS, os pacientes são classificados como dengue sem ou com sinais de alarme ou dengue grave. Dengue sem sinais de alarme ou provável dengue requer a presença de dois ou mais sintomas como náusea/vômito, erupções cutâneas, dor de cabeça, dor retroorbitária, artralgia, mialgia, leucopenia e qualquer sinal de alerta. Os sinais de alarme caracterizam-se por dor abdominal, vômitos persistentes, acúmulo de líquido nas cavidades (ascite e derrame pleural detectados em exames radiográficos), hemorragia das mucosas, hepatomegalia e aumento do hematócrito ($>20\%$) associado com uma queda brusca de plaquetas ($<100.000/\text{mm}^3$). O caso grave ou dengue grave por esta classificação é basicamente definido em três categorias: choque com extravasamento de plasma, manifestações hemorrágicas graves e acometimento de órgãos (WHO, 2009). A plaquetopenia, extravasamento de plasma e comprometimento hemodinâmico sem sangramentos, pode ser considerada dengue grave, como mostrado na figura a seguir, em contraste com a definição do SCD no qual o choque só é definido concomitantemente com sangramentos (Figura 5).



Sem sinais de alarme	Com Sinais de Alarme	Grave
Febre há menos de 7 dias	Dor abdominal intensa	Extravasamento plasmático
Cefaleia	Vômito persistente	Hipovolemia
Dor retroorbitária	Hipotensão postural	Hemorragia Grave
Mialgia	Sonolência, agitação	Hematêmese, Melena
Altralgia	Hepatomegalia	Choque
Prostação	Sangramentos mucosas	Acúmulo de líquido nas cavidades
Exantema;	Diminuição da diurese	Insuficiência Respiratória
Prova do laço positiva	Hemoconcentração	Comprometimento órgãos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Miocardite, encefalite etc.
Leucopenia	Plaquetopenia	Alteração hepática <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transaminases >1000U/ml

Figura 5. Esquema de classificação proposta pela OMS em 2009. WHO, 2009.

No Brasil, essa nova classificação passou a vigorar a partir de janeiro de 2014. O novo protocolo Plano Estadual de Prevenção e Controle da Dengue – 2010/2011 estabelecido pela Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do estado do Rio de Janeiro (“Rio Contra Dengue”, 2013) segue as recomendações da nova classificação clínica da dengue, principalmente na conduta terapêutica dos casos.

Para uma doença considerada complexa em suas manifestações, seu manejo clínico é relativamente simples, barato e muito efetivo na resolução dos casos, desde que as intervenções sejam instituídas de forma correta e no tempo certo. A chave para um bom suporte de tratamento é o reconhecimento precoce e entendimento dos sinais clínicos nas diferentes fases de apresentação da doença e, assim, oferecer uma abordagem clínica racional e direcionada para resolução do caso. As atividades realizadas nos níveis primário e secundário de atenção à saúde, onde os indivíduos são recebidos e avaliados pela primeira vez (triagem e conduta) são críticas e determinam o prognóstico do paciente. Uma abordagem correta na linha de frente não somente reduz o número de hospitalizações desnecessárias, como contribui para diminuir as taxas de mortalidade e letalidade da doença (WHO, 2009).

A OMS estima que ocorram, anualmente, 50 milhões de infecções por dengue e mais de 20.000 mortes em crianças. Um recente modelo de distribuição de doença no mundo estima que ocorram em torno de 390 milhões infecções por dengue por ano, dos quais, 96 milhões manifestam algum nível de gravidade da doença principalmente em países da América Latina e Ásia (Figura 6) (BHATT *et al.*, 2013).

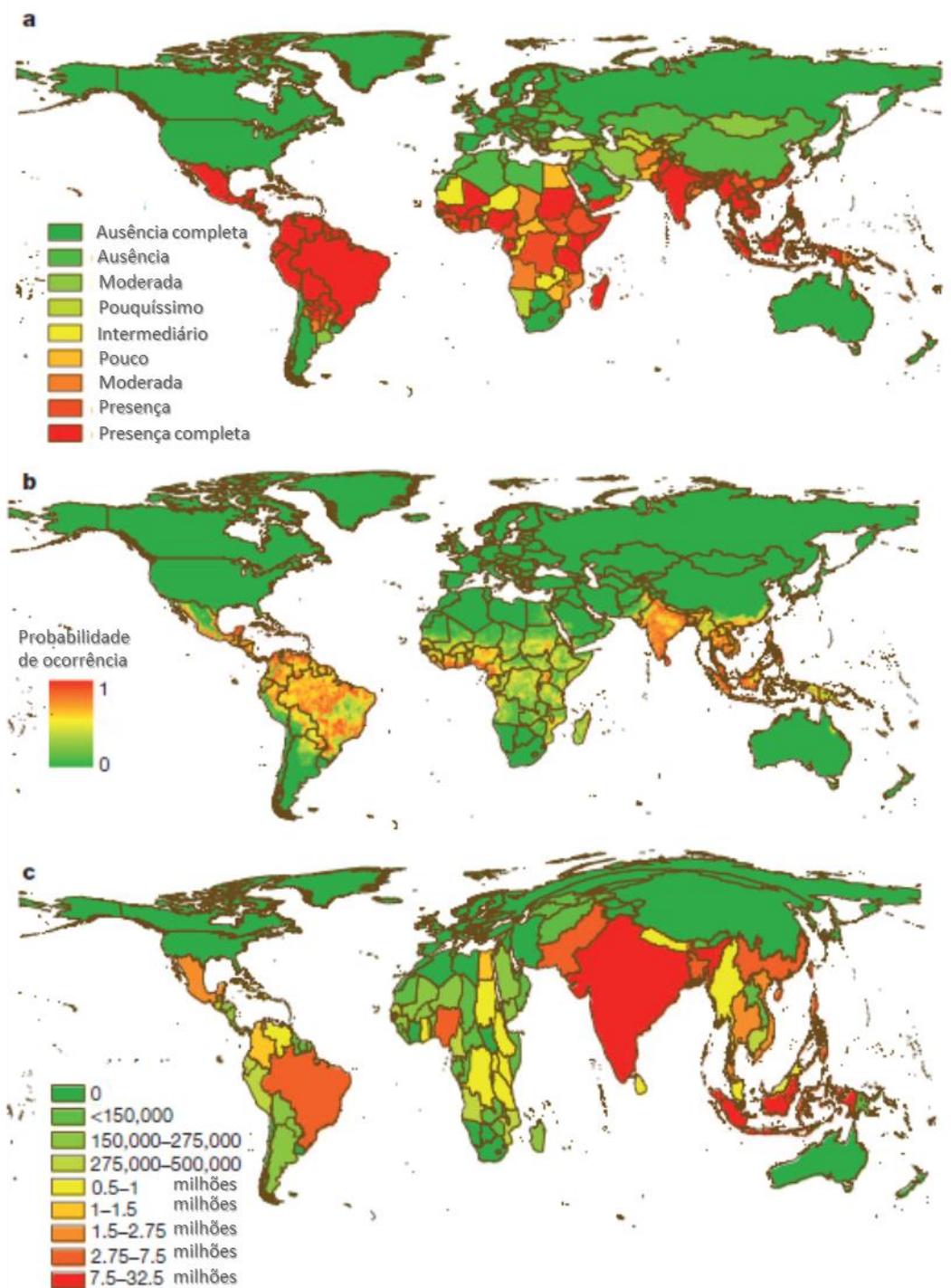


Figura 6. Consenso da evidência global sobre o risco de infecção por dengue em 2010. BHATT *et al.*, 2013. a) um consenso sobre os dados de ausência completa nacional (verde) e presença completa de dengue (vermelho). b) Probabilidade da ocorrência de dengue em 5 km x 5km da resolução espacial da média prevista no mapa. AUC de 0,81 (Desvio Padrão de 60,02, N=5336) para 336 modelos utilizando *Boosted Regression Tree* (BRT). As áreas com uma alta probabilidade de ocorrência de dengue são mostradas em vermelho e áreas com baixa probabilidade em verde. c) Cartograma do número anual de infecções para todas as idades com proporção de casos por áreas geográficas.

No Brasil, a doença ganhou destaque logo após a falha do programa de erradicação do *Ae. Aegypti*, comandado pela Organização Pan-Americana de Saúde na década de 70, para o controle da febre amarela. Com o declínio no controle do mosquito vetor, houve a introdução de novos sorotipos virais na América Central, resultando nos primeiros surtos de dengue no país.

Apesar da primeira epidemia confirmada laboratorialmente pelos vírus DENV-1 e DENV-4 no Brasil ter ocorrido em 1982 em Boa Vista, capital de Roraima (OSANAI *et al.*, 1983), as epidemias de dengue começaram a ganhar maior relevância no âmbito da saúde pública em 1986, quando se registrou uma epidemia no estado do Rio de Janeiro, e foi isolado o DENV-1 de amostras de pacientes residentes da cidade de Nova Iguaçu, na grande área metropolitana (SCHATZMAYR, NOGUEIRA, AND TRAVASSOS, 1986). Com o intenso fluxo de pessoas dessa cidade para outras áreas da Região Metropolitana e para outras regiões do estado, esse sorotipo se espalhou rapidamente por populações susceptíveis, causando uma epidemia de, aproximadamente, 92.000 casos notificados em todo estado, durante esse e o ano subsequente. Apenas casos de dengue clássico e um óbito foram registrados, caracterizando-se como uma epidemia em “solo virgem”, devido ao grande número de indivíduos susceptíveis. No ano seguinte, algumas capitais do Nordeste já tinham sido afetadas, a incidência atingiu 64,6/100 mil habitantes, e o número total acumulado de casos relatados em dois anos chegaram a 134.721.

Em abril de 1990, foi identificada a circulação de um novo sorotipo no Brasil (DENV-2), mais especificadamente em Niterói-RJ, novamente na Região Metropolitana do estado, onde já circulava o DENV-1 há exatos quatro anos (NOGUEIRA *et al.*, 1990). Durante esse período, ocorreu a notificação dos primeiros casos de febre hemorrágica do dengue e síndrome do choque da dengue (FDH/SCD) no país, provavelmente associada à sua co-circulação com o DENV-1 (NOGUEIRA *et al.*, 1993). Os anos 1990 e 1991 foram caracterizados por uma epidemia com crescente número de casos com agravamento do quadro clínico da doença e aparecimento das formas mais graves. Em torno de 100.000 casos foram notificados durante esse período. Observou-se um aumento no número de hospitalizações durante o período de circulação do DENV-2 (NOGUEIRA *et al.*, 1991). Os anos seguintes foram caracterizados por uma baixa atividade dos vírus até os anos de

1995 e 1996, quanto se notificaram mais de 51.000 casos de dengue, com a co-circulação de DENV-1 e DENV-2.

A disseminação do vírus DENV-2 fez com que novas epidemias fossem registradas em outros estados do país. Concomitantemente, o DENV-3 foi isolado em dezembro de 2000, em Nova Iguaçu-RJ – Região Metropolitana – a partir de um caso clássico de dengue, assim como de um vetor capturado no campo (LOURENCO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2002; NOGUEIRA *et al.*, 2005).

Com a introdução do DENV-3 em 2002, houve um aumento dramático dos casos de dengue clássica (446,2 casos/100 mil habitantes) e dengue hemorrágica no Brasil, na qual os casos relatados (2702) representaram 0,34% do total de casos de dengue notificados (794.219). A introdução desse sorotipo aumentou o número de casos notificados no Rio de Janeiro de 30.000, em 2001, para cerca de 290.000, em 2002, caracterizando esta como a maior epidemia que atingiu o estado até aquela data. O intenso fluxo de pessoas nos municípios possibilitou a rápida dispersão do vírus se comparado a epidemias anteriores (NOGUEIRA *et al.*, 2005).

Dentre os casos registrados em 2002, 1.831 foram graves e resultaram em 91 óbitos, cuja maioria foi associada às infecções primárias pelo vírus. Apesar da co-circulação dos três sorotipos, o DENV-3 foi responsável pela maior parte dos casos. O total de casos de dengue grave e óbitos, exclusivamente no ano de 2002, excederam o número de casos de dengue grave e óbitos notificados em um período de 20 anos, desde a introdução da doença no país. Desde então, observa-se uma concentração de casos graves na região sudeste, principalmente no estado do Rio de Janeiro. O sorotipo DENV-3 espalhou-se rapidamente para a maioria do território brasileiro, sobrepondo os sorotipos DENV-1 e DENV-2 em várias cidades e Estados do país nos anos subsequentes (TEIXEIRA *et al.*, 2009).

Em 2003, os três sorotipos virais, DENV-1, DENV-2 e DENV-3, circularam simultaneamente no estado e foram disseminados para 23 Unidades, sendo registrados 324.512 casos de dengue no Brasil. Destes, 618 foram caracterizados como casos graves, e 33 resultaram em óbitos, representando uma taxa de mortalidade de 5,3%. Observou-se que a cada introdução de um novo sorotipo ou a reemergência de uma nova cepa, ocorria uma nova onda epidêmica, definindo assim, um padrão caracterizado por biênios

epidêmicos intercalados por períodos de baixa incidência. Esses períodos se iniciavam no Rio de Janeiro, onde os vírus eram primeiramente isolados e, posteriormente, se difundiam pelos demais estados, principalmente nas regiões norte e nordeste do país, até atingirem níveis menores de casos notificados nos anos seguintes (NOGUEIRA, DE ARAÚJO, AND SCHATZMAYR, 2007). Essa redução da incidência provavelmente se deve mais ao declínio da população de suscetíveis do que à efetividade das medidas de controle.

Após a epidemia de 2002, houve uma predominância do sorotipo DENV-3 nos anos seguintes, com alguns casos confirmados, assim como em vetores capturados na região em 2004 e 2005, evidenciando a capacidade desse sorotipo de deslocar outros ao se introduzir em novas áreas (NOGUEIRA, DE ARAÚJO, AND SCHATZMAYR, 2007). Entre 2000 e 2002, o número de casos de dengue aumentou 3,3 vezes e, principalmente, o número de casos de FDH aumentou 45 vezes, causando mais óbitos que a malária (SIQUEIRA *et al.*, 2005)

O sorotipo DENV-2, que foi o responsável pelo o aparecimento dos primeiros casos em Niterói, na década de 90, reemergiu após a ampla circulação do DENV-3 em 2007; novamente no estado do Rio de Janeiro. Semelhante aos outros biênios epidêmicos, ocorreu uma explosão de casos logo após este fato, com um aumento de mais de 50% de casos notificados de dengue em 2007 (66.553 casos), em relação a 2006 (31.000 notificações) e de 200% em 2008, se comparado ao mesmo período em 2007, caracterizando este como o período epidêmico mais grave ocorrido no estado do Rio de Janeiro e, posteriormente, em outras localidades do país. Durante esta epidemia também ocorreu o maior número de hospitalizações e registro de óbitos confirmados (n=252) (PORTAL DA SAÚDE DO RJ, 2011)

Neste mesmo período, observou-se maior acometimento em faixas etárias menores (mais de 50% dos casos foram em menores de 15 anos), o que caracterizou uma mudança do perfil epidemiológico da doença, anteriormente observado em outras regiões do Brasil, já que a dengue acometia predominantemente indivíduos em fase adulta (TEIXEIRA *et al.*, 2008).

O monitoramento de sorotipos circulantes, ao longo de 2009, apresentou uma nova mudança no sorotipo predominante, com uma recirculação importante do DENV-1 nos

estados de Roraima, Tocantins, Piauí, São Paulo, Rio de Janeiro (em particular no final do ano de 2009), Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul. Já em 2010, observa-se predomínio na identificação do DENV-1 em Rondônia, Acre, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Goiás e Distrito Federal (MS, 2013). Depois de quase 30 anos de sua primeira notificação, em um surto em Roraima, isolou-se também o DENV-4 no país em 2010 (NOGUEIRA AND EPPINGHAUS, 2011).

Durante o período de 2000-2010, a incidência de doença de dengue no Brasil variou substancialmente, atingindo um pico em 2010, de mais de 1 milhão de casos (538 casos/100.000 habitantes), e o menor valor foi de cerca de 72 mil casos em 2004 (63,2 / 100.000 habitantes). Houve também um crescente número de hospitalizações e gravidade dos casos; grande parte dos casos ainda se concentra nas regiões centro-oeste, norte e sudeste (Figura 7).

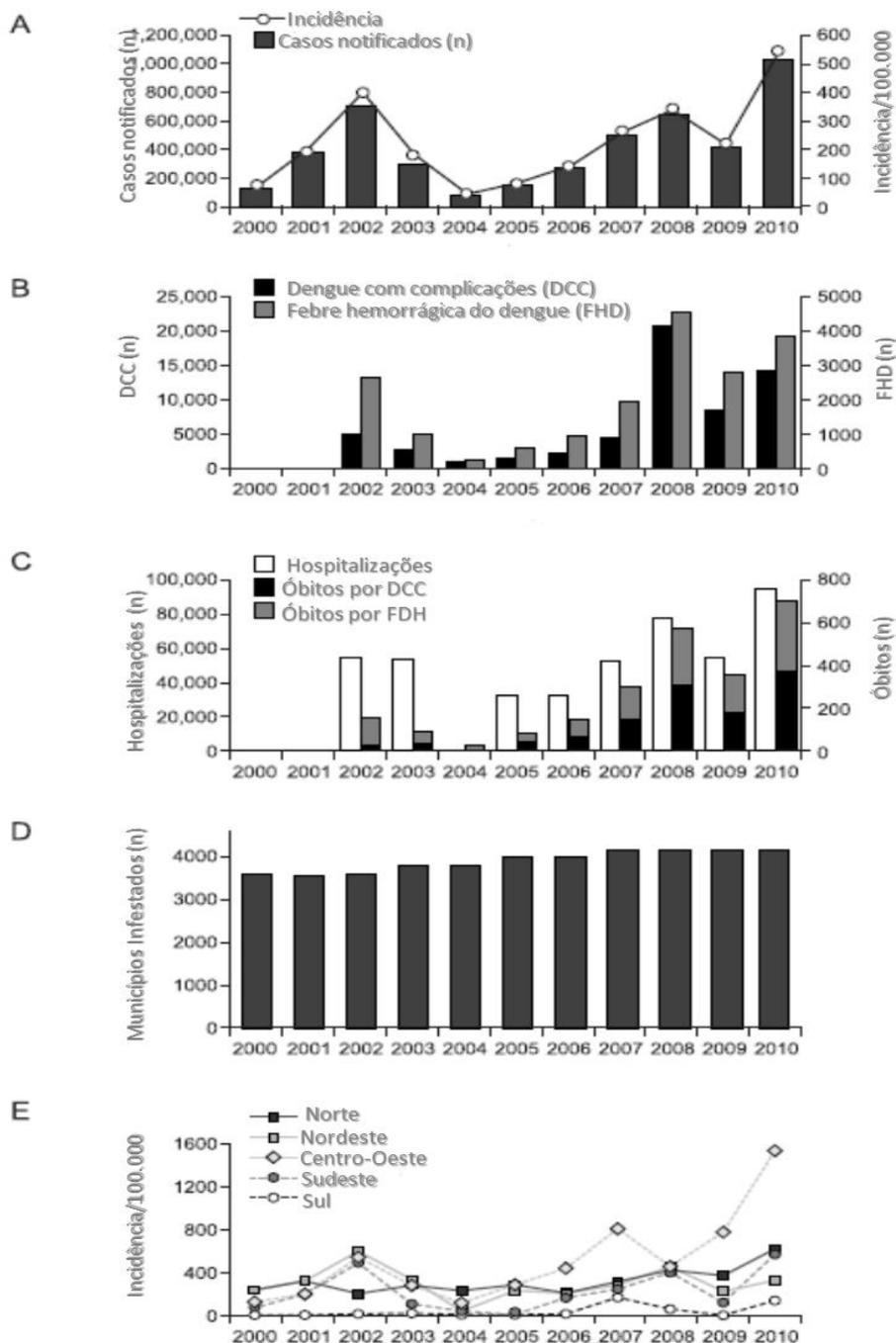


Figura 7. Tendências na epidemiologia da dengue do Brasil, 2000-2010.

(A) número de notificações e incidência média por 100.000 habitantes. (B) Número de casos notificados de dengue com complicações (DCC) e febre hemorrágica da dengue (FHD). (C) número notificados de internações por dengue (DCC + FHD) e óbitos devido a DCC e FHD. (D) Número de municípios infestados pelo *Ae. Aegypti*. (E) Incidência média de dengue por 100.000 habitantes, por região (TEIXEIRA *et al.*, 2013).

Os anos de 2011-2013 foram marcados pela ampla circulação do DENV-4, com mais de 2 milhões de casos notificados nestes três anos (“DENGUE”, 2014), sendo o estado do Rio de Janeiro responsável por mais de 10% desses casos.

Atualmente há uma queda nas notificações no estado e no município do Rio de Janeiro, caracterizando este como um ano de período inter-epidêmico (Figura 9).

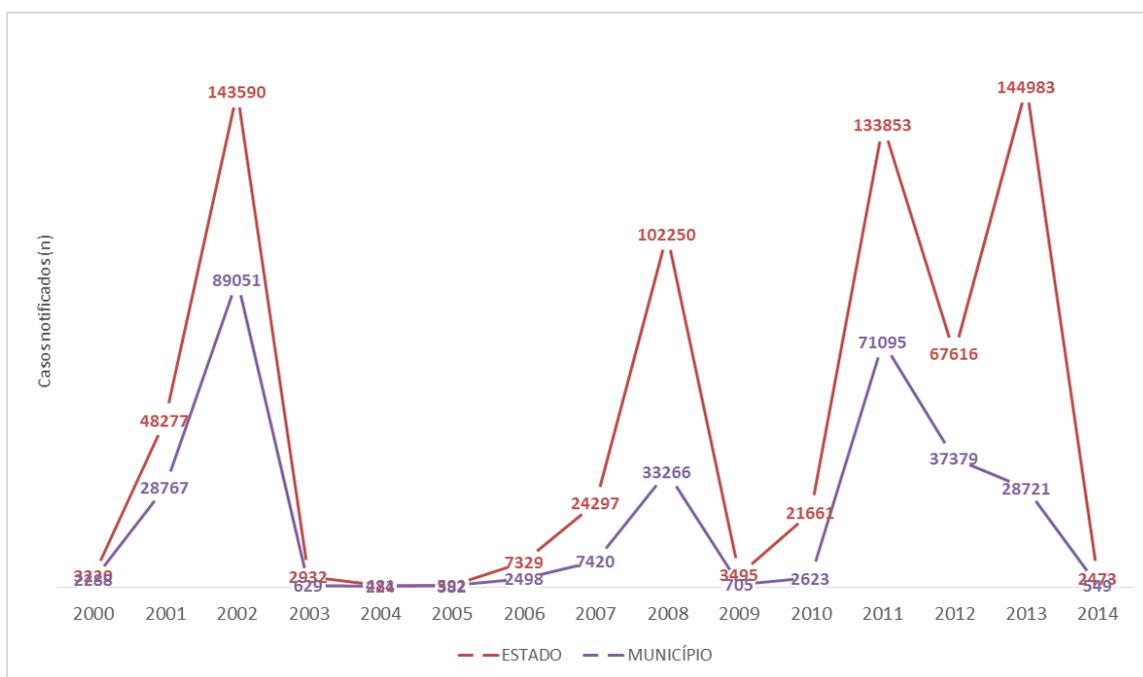


Figura 8. Casos notificados por ano no estado e no município do Rio de Janeiro. Fonte: Dados da secretaria estadual de saúde SES-RJ (“PORTAL DA SAUDE DO RJ”, 2014).

Mesmo com diversas medidas de controle adotadas ao longo do tempo, a dengue ainda está longe de deixar de ser um grave problema na saúde pública. O sucesso no combate desta crescente ameaça global depende, em parte, do fortalecimento na prevenção através do planejamento integrado entre todas as esferas da saúde. O investimento em novas tecnologias, que busquem respostas eficientes e rápidas para a gestão pública, tornou-se cada vez mais necessário, principalmente no que diz respeito à classificação e manejo dos pacientes em períodos epidêmicos.

3.2. Definição de Sensibilidade e Especificidade

Os índices de sensibilidade e especificidade são utilizados para avaliação de um procedimento laboratorial (ou um sintoma, ou um conjunto de sintomas) na detecção da presença de uma determinada doença. Para determinar a efetividade de um procedimento laboratorial na identificação dos casos com e sem doença, o investigador avalia um número de indivíduos que têm a doença em relação a um grupo de indivíduos livres da doença. Estes dados podem ser organizados na forma da tabela de contingência. Essa tabela é construída comparando o objeto de interesse com um critério externo já existente e considerado como "padrão ouro". O padrão ouro é, na maioria das vezes, o diagnóstico clínico ou algum outro tipo de critério previamente estabelecido como padrão.

O resultado de um procedimento laboratorial perfeito é aquele que identifica como positivos o teste de todos os indivíduos que realmente são doentes e como negativos o teste de todos os indivíduos não doentes. Neste contexto, a sensibilidade de um procedimento laboratorial é a probabilidade do resultado positivo, dado que os indivíduos tenham a doença e especificidade de um procedimento laboratorial é a probabilidade do resultado negativo, dado que os indivíduos não tenham a doença (ALTMAN AND BLAND, 1994).

Os indivíduos, cujos resultados são contrários aos grupos a que pertencem, são definidos como falso-negativo ou falso-positivo. O falso-negativo se refere ao resultado laboratorial negativo de uma pessoa com a doença; por outro lado, o falso-positivo se refere aos resultados positivos de uma pessoa não doente.

A validação de um procedimento laboratorial como um exame para a população, em termos de número de casos detectados, depende do conhecimento do valor preditivo positivo (VPP) e do valor preditivo negativo (VPN). Para calcular estes valores preditivos, é necessário conhecer a proporção (D) de pessoas doentes na população a ser examinada.

O valor preditivo positivo (VPP) para o exame de uma população é a probabilidade de uma pessoa ter a doença, dado que o teste é positivo. Enquanto que o valor preditivo negativo (VPN) para o exame de uma população é a probabilidade de uma pessoa não ter a doença, dado que o teste é negativo.

Todos esses conceitos podem ser avaliados de acordo com a seguinte tabela:

Quadro 1. Modelo de tabela de cálculo de sensibilidade e especificidade

	Critério Padrão (verdade)		
INSTRUMENTO	POSITIVO	NEGATIVO	
Positivo	a	b	a + b
Negativo	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d
Sensibilidade = $a/a+c$ Especificidade = $d/b+d$ VPP = $a/a+b$ VPB = $d/c+d$ Taxa de classificação incorreta = $b+c/a+b+c+d$			

Neste trabalho os conceitos apresentados foram utilizados para avaliar as classificações propostas pela OMS (1997 e 2009) na identificação dos casos de dengue grave. Em particular, os índices de sensibilidade, especificidade e valor preditivo são utilizados para definir a classificação mais adequada. Posteriormente, foram aplicados para avaliar a eficácia dos modelos de classificação gerados utilizando o pacote *caret* do R (KUHN, 2008).

3.3. Análise Fatorial de Dados Mistos

Segundo HAIR *et al.*, (2013), a análise multivariada se refere a todas técnicas estatísticas que simultaneamente analisam múltiplas medidas sobre indivíduos ou objetos sob investigação, buscando o efeito conjunto dessas variáveis em determinada questão a ser estudada. As técnicas de Análise Multivariada podem ser classificadas de acordo com em dois grupos: técnicas de dependência e interdependência. Nas técnicas de dependência, existe a relação entre variáveis dependentes e independentes, e assim pode-se utilizar, por exemplo, as técnicas Regressão Múltipla e Correlação múltipla, Análise Conjunta, Análise Discriminante Múltipla, Modelos Lineares de Probabilidade (Logit e Probit), Análise de Correlação Canônica, Análise Multivariada de Variância, Análise Multivariada de Covariância e Modelagem de Equações Estruturais. Entre as técnicas de interdependência, não existe esta relação, ou seja, as variáveis não podem ser classificadas

como dependentes e independentes. Neste caso, as variáveis são avaliadas simultaneamente, na procura por uma estrutura subjacente que melhor define o problema em investigação. Nesta categoria se destacam a Análise Fatorial, Análise de Agrupamentos, Escalonamento Multidimensional e a Análise de Correspondência.

A análise fatorial de dados mistos ou FAMD (*factor analysis of mixed data*) é um método de análise fatorial aplicado em dados em que um grupo de indivíduos é descrito tanto por variáveis qualitativas quanto por variáveis quantitativas. Este método pertence a um grupo de métodos exploratórios desenvolvidos pela escola francesa, chamada *Analyse des données*, fundada por *Jean-Paul Benzécri*. Esse foi o mesmo grupo que desenvolveu as bases teóricas da Análise de Correspondência (AC) nos anos 60, em estudos desenvolvidos por Fisher e Hirschfeld com tabelas de contingência, e que foram aplicados por Jean-Paul Benzécri (GREENACRE, 2007).

O princípio da análise fatorial se baseia em investigar se as covariâncias ou correlações de um conjunto de variáveis podem ser explicadas por um número menor de variáveis não observados, denominadas variáveis latentes ou fatores comuns. A análise fatorial múltipla (MFA do inglês *Multiple Factor Analysis*), é um tipo de análise fatorial adaptada para lidar com conjunto de dados descrito por vários grupos de variáveis. A MFA nos permite encontrar planos fatoriais comuns a vários grupos de variáveis, o que nos permite equilibrar as suas contribuições sobre o primeiro fator (GREENACRE, 2007).

O termo *Mixed* se refere à presença simultânea de variáveis categóricas e quantitativas como elementos ativos. A grosso modo, poderíamos dizer que a FAMD é uma análise de componentes principais (PCA do inglês *Principal Components Analysis*) para as variáveis quantitativas e como uma análise de correspondência múltipla (MCA do inglês *Multiple Correspondence Analysis*), para as variáveis qualitativas.

Neste tipo de análise, os dados incluem K variáveis quantitativas $\{K = 1, K\}$ e Q variáveis qualitativas $\{Q = 1, Q\}$.

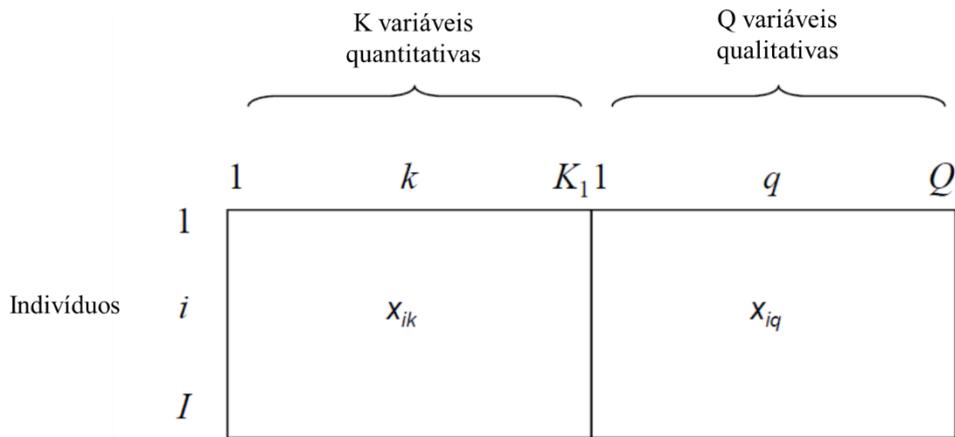


Figura 9. Representação gráfica dos dados utilizados em FAMD.

Sendo z uma variável quantitativa tem-se:

- $r(z, k)$ o coeficiente de correlação entre variáveis k e z ;
- $\eta^2(z, q)$ o quadrado do coeficiente de correlação entre as variáveis z e q .

De acordo com o critério da FAMD têm-se:

$$\sum_k r^2(z, k) + \sum_q \eta^2(z, q) \quad (\text{Eq.1})$$

A Análise de Correspondência Múltipla tem como objetivo principal a visualização de associações entre linhas e colunas de uma matriz de dados. Esta visualização gráfica tem um importante papel no fornecimento de ideias sobre a estrutura dos dados estudados pois possibilita a visualização de grande volume de dados em poucas dimensões. De acordo com Greenacre 2007 a MCA envolve três premissas básicas: a) noção de perfil de cada ponto ou vetor de frequências relativas; b) massa ou peso associado a cada perfil sendo definida como uma medida de importância de cada ponto em uma representação gráfica; c) distância entre os perfis de cada ponto, sendo representada usualmente pela distância euclidiana ponderada inversamente pela massa correspondente da linha ou coluna.

Podemos desenvolver a MCA através da matriz indicadora Z de dimensão $I \times K$, onde I representa as linhas, e K as colunas; e através da matriz quadrada de Burt $B = Z^T Z$. A última, consiste em transformar a matriz retangular em uma matriz quadrada simétrica composta por tabelas de contingência bidimensionais realizando todos os cruzamentos

possíveis entre as variáveis envolvidas. A matriz indicadora, a qual utilizaremos, é definida por uma amostra de N observações e Q variáveis, em que cada variável pode ter diferentes categorias ou modalidades (K), sendo somente uma delas escolhida. As variáveis são codificadas como variáveis *dummy* em uma matriz Indicadora (Z), com valores de 1 ou 0. As linhas correspondem aos indivíduos e as colunas às possibilidades de resposta ou variáveis que contêm as informações estudadas. Cada indivíduo (linha) pode ter somente uma categoria por questão, representada por: 1 para a categoria escolhida de uma questão e 0 para as demais categorias dessa mesma questão.

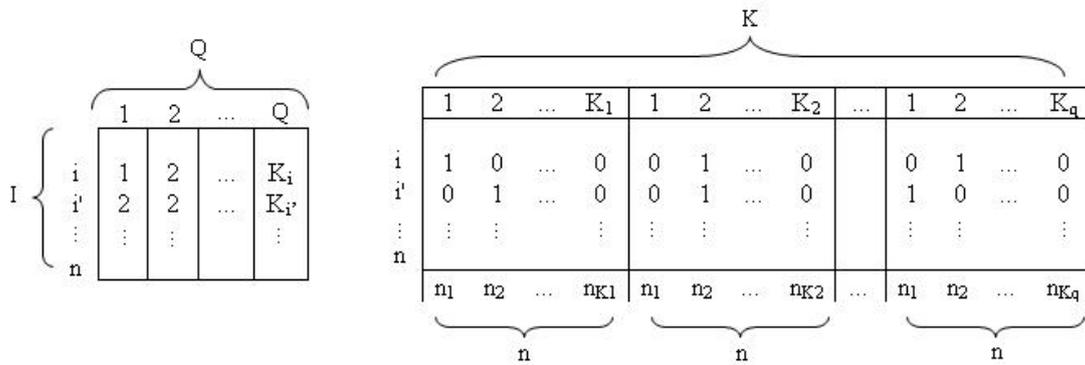


Figura 10. Exemplo de matriz indicadora.

I representa o grupo de n indivíduos; Q o grupo de variáveis; K_q o número de categorias da variável q ; K o número de total de categorias e K_i representa o padrão de resposta do indivíduo i , que é, o grupo das Q categorias escolhidas pelo indivíduo i . Esta matriz indicadora é denominada de matriz Z .

Uma vez definida a matriz Z , calcula-se a matriz de frequência relativa ou matriz de correspondência F . Com a construção da matriz de correspondência F , podemos ter o perfil de linha definido pelas respostas do indivíduo para cada variável. Da mesma forma podemos ter o perfil de coluna de cada variável ao longo dos indivíduos (Greenacre 2007). Estes perfis são denominados de vetor de frequências relativas de linhas e colunas, respectivamente. O vetor de frequências relativas marginais é denominado como o vetor contendo todas as frequências totais, podendo ser de linha e de coluna (Eqs. 2 e 3). Esses vetores são conhecidos como massas e servem para normalizar as contribuições das linhas ou colunas, respectivamente, em função da distância euclidiana ponderada. Os pontos representados no espaço euclidiano, pelos vetores de massas de linha e de coluna são chamados de centroides de linha e colunas, respectivamente.

Seja $i=\{1, 2, \dots, n\}$ e $k=\{1, 2, \dots, k\}$

A linha marginal da matriz indicadora Z, é a soma das observações na k -ésima coluna:

$$z_{.k} = \sum_{i=1} z_{ik} \quad (\text{Eq.2})$$

A coluna marginal de Z é a soma das observações da i -ésima linha:

$$z_{i.} = \sum_{k=1} z_{ik} \quad (\text{Eq.3})$$

Uma vez definidos as frequências relativas para cada elemento pela divisão da sua resposta pelo total de amostras, divide-se todos os elementos da matriz de correspondência pelo produto da raiz quadrada da soma das frequências totais de todas as linhas, e da raiz quadrada da soma das frequências totais de todas as colunas. Este passo resulta na construção de uma matriz de correspondência padronizada G. Essa matriz é decomposta utilizando o algoritmo da Decomposição por Valores Singulares (DVS), resultando em três diferentes matrizes: matriz de coordenadas de linhas (U) e matriz de coordenada de colunas (V), e uma matriz diagonal (D) composta por valores singulares positivos em ordem decrescente as quais contêm informações referentes aos componentes fundamentais das variáveis originais. Esta decomposição pode ser calculada diretamente por meio de “pacotes” computacionais ou pode ser calculado indiretamente utilizando autovalores e autovetores (GREENACRE, 2007).

A construção do mapa de correspondência pode resumido pelo esquema a seguir (Figura 12).

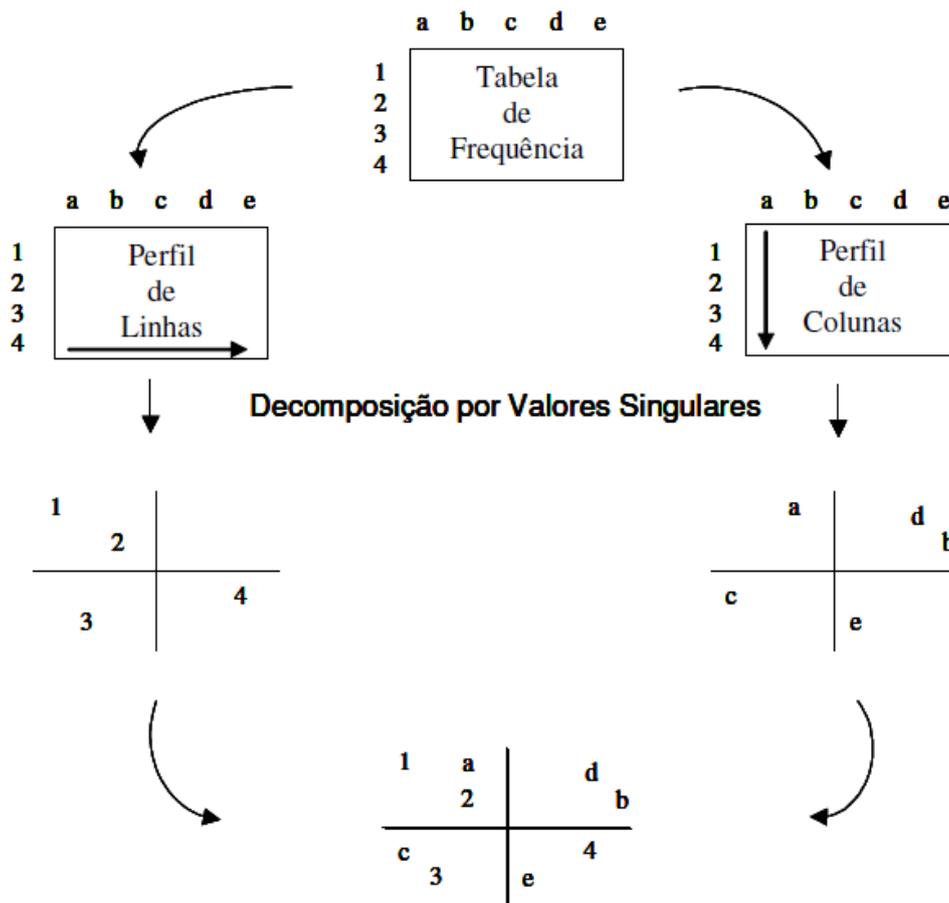


Figura 11. Resumo da Análise de Correspondência Múltipla. Adaptado por NASCIMENTO (2011).

A Análise de Componentes Principais (PCA do inglês *Principal Component Analysis*) tem por objetivo explicar a estrutura de variância e covariância de um vetor aleatório, composto de p-variáveis aleatórias, através da construção de combinações lineares das variáveis originais. A qualidade da aproximação depende do número de componentes mantidas no sistema e pode ser medida através da avaliação da proporção de variância total explicada por essas. O objetivo é reproduzir o máximo da variância total dos dados originais. Ela é particularmente útil para transformar um conjunto de p variáveis correlacionadas em um novo conjunto de variáveis não-correlacionadas chamadas de componentes principais (MINGOTI, 2005).

Os componentes principais são combinações lineares ortogonais das variáveis originais X_1, X_2, \dots, X_p e são derivados em ordem decrescente de importância, ou seja, o

primeiro sempre corresponde à maior variância para a reconstrução dos dados originais e cada componente seguinte, por sua vez, carrega maior variância do que os componentes posteriores. O número de componentes principais é menor ou igual ao número de variáveis e, geometricamente, representam a seleção de um novo sistema de coordenadas obtido pela rotação do sistema original com coordenadas X_1, X_2, \dots, X_p . Os novos eixos Y_1, Y_2, \dots, Y_p representam as direções com variabilidade máxima e permite uma interpretação mais simples da estrutura da matriz de covariância, caso os dados apresentem uma distribuição gaussiana.

Considere a matriz 'X' de dados de ordem 'n x p', onde características observadas são representadas pelas variáveis X_1, X_2, \dots, X_p .

$$X = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & \cdots & x_{1p} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} & \cdots & x_{2p} \\ x_{31} & x_{32} & x_{33} & \cdots & x_{3p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & x_{n3} & \cdots & x_{np} \end{bmatrix}$$

A partir da matriz X de dados de ordem 'n x p', podemos fazer uma estimativa da matriz de covariância S, que é uma matriz simétrica e de ordem 'p x p'. A estrutura de interdependência entre as variáveis da matriz de dados pode ser representada pela matriz de covariância 'S' ou pela matriz de correlação 'R'.

$$R = \begin{bmatrix} 1 & r(x_1x_2) & r(x_1x_3) & \cdots & r(x_1x_p) \\ r(x_2x_1) & 1 & r(x_2x_3) & \cdots & r(x_2x_p) \\ r(x_3x_1) & r(x_3x_2) & 1 & \cdots & r(x_3x_p) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ r(x_px_1) & r(x_px_2) & r(x_px_3) & \cdots & 1 \end{bmatrix}$$

Os componentes principais são determinados resolvendo-se a determinante da matriz R ou seja, $\det [R-\lambda I] = 0$ ou $|R-\lambda I|=0$. Se a matriz R não apresentar nenhuma coluna

que seja combinação linear de outra, a equação $|R-\lambda I| = 0$ terá 'p' raízes chamadas de autovalores ou raízes características da matriz R.

Sejam $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_p$ as raízes da equação característica da matriz R sendo $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3, \dots > \lambda_p$, para cada λ_i existe um autovetor a_i . Os autovetores a_i são normalizados, isto é, a soma dos quadrados dos coeficientes é igual a 1, e ainda são ortogonais entre si.

Sendo a_i o autovetor correspondente ao autovalor λ_i , então o i -ésimo componente principal é dado pela seguinte equação:

$$Y_i = a_{i1}X_1 + a_{i2}X_2 + \dots + a_{ip}X_p \quad (\text{Eq.4})$$

Dentre as propriedades apresentadas pelos componentes principais, tem-se que a variância do componente principal Y_i é igual ao do autovalor λ_i ; o total de variância das variáveis originais é igual ao somatório dos autovalores que é igual ao total de variância dos componentes principais e os componentes principais não são correlacionados entre si.

O uso da FAMD nos permite encontrar planos fatoriais comuns a vários grupos de variáveis (categóricas e contínuas), o que nos permite equilibrar as suas contribuições sobre o primeiro fator. Para isso, a FAMD fornece os resultados típicos de PCA e MCA. Em outras palavras, o FAMD prossegue eixo a eixo para obter as coordenadas, contribuições e cossenos ao quadrado dos casos; os coeficientes de correlação entre as variáveis contínuas e os fatores; os valores associados para as categorias das variáveis nominais; os centros de gravidade ou centroides dos casos que apresentam cada categoria; e as interfaces gráficas como as apresentadas a seguir (GREENACRE AND BLASIUS, 2006).

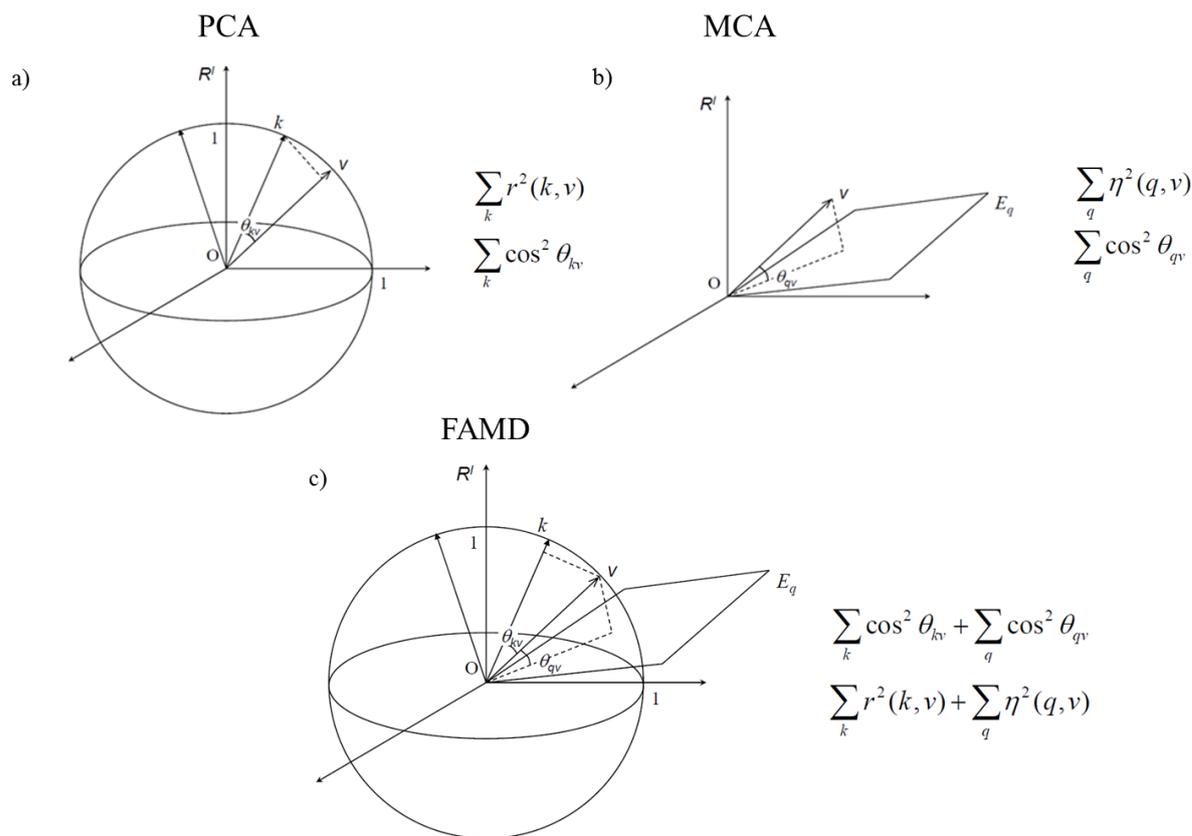


Figura 12. a) Representação gráfica de uma PCA de uma variável (1 variável = 1 eixo), b) Representação gráfica de uma MCA, mostrando a projeção da variável q no subespaço E_q ; c) Representação gráfica de uma FAMD mostrando as projeções da junção de ambas técnicas (PCA e MCA) de acordo com o tipo de variável (contínua ou categórica). Ao lado tem-se o critério descrito na Eq. 1 acima e seu correspondente utilizando as medidas dos cossenos. (PAGÈS, 2014).

A interpretação das saídas gráficas pode ser facilitada pelo uso de indicadores que permitem a detecção entre as variáveis ou indivíduos as quais estão bem projetadas e as que mais contribuem para a construção dos eixos. A qualidade da representação de um elemento (indivíduos ou variáveis) após a transformação ortogonal nos eixos é medida pelo cosseno ao quadrado entre o vetor em questão e a sua representação no eixo. Quanto mais próximo de 1 melhor a representação, ou seja, a qualidade da representação da variável no plano pode ser visualizada pela distância entre a variável projetada no plano e o círculo de correlação (círculo de raio 1) (LÊ, SEBASTIAN, JOSSE, AND HUSSON, 2008).

A aplicação de correspondência múltipla Análise (MCA) como um método de escalonamento tem sido amplamente discutida principalmente no que diz respeito na representação da informação dos dados em dimensões menores (GREENACRE AND BLASIUS, 2006). Neste trabalho utilizamos a FAMD com este propósito, pois nossos dados contêm tanto variáveis categóricas quanto variáveis contínuas. Para a transformação e projeção desses dados em uma mesma escala, o pacote *FactoMiner* do R foi utilizado (LÊ, SEBASTIAN, JOSSE, AND HUSSON, 2008).

3.4. Análise de agrupamento

Análise de agrupamento ou análise de *cluster* busca agrupar elementos de dados baseando-se na similaridade entre eles. Os grupos ou *clusters* são determinados de forma a obter-se máxima homogeneidade dentro dos grupos e máxima heterogeneidade entre eles. Esta técnica se assemelha à análise fatorial no que diz respeito ao objetivo de acessar a estrutura dos dados; no entanto, enquanto a análise fatorial é baseada nos padrões de variação no conjunto de dados (correlação), a análise de agrupamento se baseia na distância entre eles (proximidade). (HAIR, BLACK, AND BABIN, 2013).

De acordo com Jain 2010, análise de agrupamento tem sido utilizada com três principais propósitos:

- Identificar a estrutura dos dados: para obter uma melhor visualização da informação contida nos dados, gerar hipóteses, detectar anomalias e identificar as características mais perceptíveis ou importantes;
- Identificar um padrão natural ou classificação natural: identificar o grau de similaridade entre os objetos estudados (por exemplo, relação filogenética);
- Compressão: como um método para organização dos dados e resumir as informações em grupos menores.

Os algoritmos de agrupamento podem ser amplamente divididos em dois grupos: hierárquico e particional. O algoritmo de agrupamento hierárquico encontra grupos aninhados de forma aglomerativa, ou seja, reúne recursivamente grupos menores em grupos maiores de acordo com a similaridade entre os grupos; ou de forma de divisão, no qual inicia do conjunto total de dados com um único grupo e recursivamente divide os

dados em grupos menores de acordo com sua similaridade. Os métodos diferem pela regra adotada. Como resultado desse algoritmo, tem-se um tipo especial de árvore, na qual os nós pais agrupam os exemplos representados pelos nós filhos, chamado de dendograma, como mostrado na figura 13. A escala horizontal indica o nível de similaridade e no eixo vertical são marcados os objetos amostrais, em uma ordem conveniente de sua similaridade. As linhas horizontais, que partem dos objetos, têm altura correspondente ao nível em que os objetos foram considerados semelhantes; isto é, a distância do agrupamento ou nível de similaridade (MINGOTI, 2005).

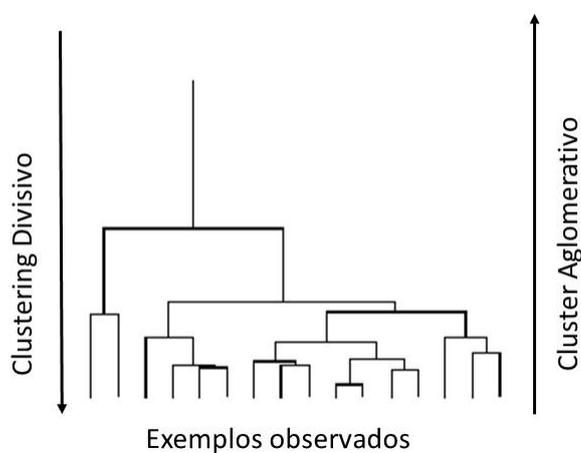


Figura 13. Exemplo de Dendograma.

Comparado com o algoritmo de agrupamento hierárquico, o agrupamento particional encontra todos os grupos simultaneamente com uma partição do conjunto de dados ao invés de uma estrutura hierárquica, maximizando as dissimilaridades entre os diferentes grupos. Ao aplicar uma estrutura hierárquica, temos uma matriz de similaridade $n \times n$, onde n é o número de objetos a ser agrupados. Por outro lado, o algoritmo particional pode usar tanto uma matriz padrão $n \times d$, onde n é o número de objetos incorporados em um espaço d -dimensional, ou uma matriz de similaridade $n \times n$. A matriz de similaridade pode facilmente ser derivada de uma matriz padrão, mas métodos ordinais, como escalonamento multidimensional (MDS), são requeridos. Dentre os algoritmos hierárquicos estão os métodos de ligação simples, ligação completa, ligação média, centroide e Ward; dentre os algoritmos de agrupamento particional o mais popular e simples é o algoritmo de K-médias (JAIN, 2010). O algoritmo de K-médias será melhor

descrito em um item a seguir, enquanto que neste item serão descritos apenas os métodos aplicados ao agrupamento hierárquico.

O método de ligação simples ou *Single-Linkage* utiliza a técnica do vizinho mais próximo (*Nearest Neighbor Technique*), no qual a similaridade entre dois grupos é definida como a distância mínima do par de exemplos mais próximo, sendo cada exemplo pertencente a um desses grupos. A distância Euclidiana é usualmente utilizada para obter a matriz das distâncias dos elementos de dados a serem agrupados. Inicialmente cada objeto forma um grupo e a similaridade entre dois grupos é medida pela distância do par de dados mais próximos. O processo de juntar grupos se repete até que todos os objetos sejam, eventualmente, reunidos para formar um único grupo. O algoritmo *Single-Linkage* tende a formar grupos longos, se comparados com os grupos formados por outros métodos de agrupamento, e entre suas desvantagens encontra-se o fato deste método formar grupos encadeados, dificultando assim a classificação (HAIR, BLACK, AND BABIN, 2013). Já no método de ligação completa ou *Complete-linkage* (também conhecido como *farthest-neighbor* ou *diameter method*) é similar ao algoritmo de *Single-Linkage*, exceto pelo fato da similaridade entre os grupos ser baseada na distância máxima entre as observações de cada grupo e o agrupamento ser formado pelos elementos de menor distância entre eles de acordo com a matriz de distâncias. Além desse método eliminar o problema do encadeamento gerado no método *Single-Linkage*, ele é indicado para problemas de descontinuidade, resultando em grupos mais compactos (HAIR, BLACK, AND BABIN, 2013).

No método de ligação média ou *Average Linkage*, a similaridade entre dois grupos é definida como a média de similaridade de todos indivíduos de um grupo com de todos indivíduos do outro grupo. Esse algoritmo independe de valores extremos, ao contrário do que ocorre nos algoritmos de *Single-Linkage* e *Complete-linkage*, que são afetados por *outliers*. O método de centroide ou *Centroid Method* utiliza os centroides dos grupos como referência para medir a similaridade entre esses grupos. Os centroides dos grupos são os valores médios dos elementos sobre as variáveis em estudo. Neste método, cada novo indivíduo ou grupo de indivíduos adicionados, um centroide é computado (HAIR, BLACK, AND BABIN, 2013).

O método criado por WARD (1963) difere dos métodos descritos anteriormente por utilizar a mínima variância para agrupar os elementos, ao invés de usar a medida de similaridade. De acordo com este método, a seleção dos grupos é baseada na soma de quadrados dentro de cada grupo, ou seja, a cada etapa, os grupos combinados são os que minimizam a soma interna dos quadrados das distâncias sobre todas as variáveis de todos os grupos, promovendo, assim, a menor variância entre os elementos do mesmo grupamento. Esta técnica também tende a combinar um menor número de elementos por grupo, por que a soma do quadrado das distâncias é diretamente relacionada com o número de observações envolvidas no processo. O uso da medida da soma do quadrado faz este método mais sensível à *outliers*, além disso, ele tende a produzir clusters com o mesmo número de observações sendo considerado muito eficiente para a formação de grupos (HAIR, BLACK, AND BABIN, 2013).

Neste trabalho, as variáveis foram avaliadas quanto à sua proximidade e capacidade de formação de clusters. O método aplicado no cluster hierárquico foi o método de Ward, utilizando a distância euclidiana como medida de similaridade e a função *hclust* do pacote *stats* do R (Eq. 5), para isso, as coordenadas geradas pela análise fatorial de dados mistos foram utilizadas.

$$dist(E_i, E_j) = \sqrt{\sum_{l=1}^M (x_{il} - x_{jl})^2} \quad (\text{Eq.5})$$

Embora existam outras medidas de similaridade como a Distância ponderada, a Distância de Manhattan, Distância de ChebyChev a Distância Euclidiana é a mais comumente utilizada para caracterizar similaridade entre objetos.

Essa técnica também foi utilizada para avaliar a distância dentro de cada cluster de variáveis e seu centroide, a fim de eliminar informações redundantes e selecionar as variáveis mais significativas.

3.5. Rede Neurais

Uma rede neural é um processador paralelamente distribuído constituído de unidades de processamento simples ou neurônios, que têm a propensão natural para

armazenar conhecimento experimental e torná-lo disponível para a utilização na prática em modelos de previsão e métodos de classificação. Essa metodologia tem fundamentação no funcionamento dos neurônios no cérebro em dois aspectos: (1) o conhecimento é adquirido pela rede a partir de seu ambiente através de um processo de aprendizagem; (2) forças de conexões entre neurônios, conhecidos como pesos sinápticos, são utilizados para armazenar esse conhecimento adquirido (HAYKIN, 2001).

Esta analogia com neurofisiologia foi apenas uma motivação inicial do método, quando as redes neurais artificiais eram apenas uma subespecialidade das aplicações de Inteligência artificial. McCulloch e Pitts apresentaram por meio de simulação computacional em 1943, a maneira pela qual os neurônios do cérebro humano processam as informações a eles apresentadas. O neurônio de McCulloch era um dispositivo binário e sua saída poderia ser pulso ou não-pulso, e as suas variáveis de entrada tinham ganho arbitrário e poderiam ser excitatórias ou inibitórias, ou seja, eles postulavam que a inteligência é equivalente aos cálculos de predicados que por sua vez poderia ser implementada por funções booleanas (MCCULLOCH AND PITTS, 1990).

Em 1949, Rosenblatt deu continuidade aos trabalhos de McCulloch criando uma rede genuína de neurônios booleanos ou discriminadores lineares e chamou esta rede de *perceptron*. Um *perceptron* é uma rede com uma topologia constituída de neurônios dispostos em várias camadas. Os neurônios que recebem diretamente os estímulos iniciais são chamados de camada de entrada. Os neurônios que recebem como entrada as saídas da camada de entrada constituem a segunda camada e assim sucessivamente até a camada de saída. As camadas internas podem ser de ordem K e são denominadas camadas ocultas. Logo em seguida, Hebb sugeriu um método pelo qual o aprendizado em sistemas nervosos complexos poderia ser reduzido a um processo puramente local, em que a intensidade das conexões sinápticas é alterada apenas em função dos erros detectáveis localmente (KOVÁCS, 2002). Desta forma, Rosenblatt conseguiu calcular os parâmetros ou taxa de aprendizado do modelo do neurônio de McCulloch-Pitts, no entanto, os *perceptrons* ainda possuíam algumas limitações de aprendizado em problemas mais complexos como a inclusão de um “ou exclusivo” na função. Após longos anos de pesquisa, apenas em 1980 que Hopfield introduziu o conceito de memória associativa que armazenava a informação de entradas e suas respectivas saídas em vetores que definiam

por proximidade a informação em algum sentido pré-definida. Tanto as redes de Hopfield e diversas outras redes multicamadas foram propostas nessa mesma época, seja como redes classificadoras ou como reconhecedoras de padrões como as redes de Kohonen (KOHONEN, 1982).

As redes neurais extraem o conhecimento através do aprendizado e treinamento, a informação é armazenada em pesos e cada neurônio possui uma função de ativação (geralmente não-linear) que utiliza os padrões de entrada ponderados para definir a saída. Logo, o processo de aprendizado de uma rede ocorre utilizando um algoritmo que deve ser capaz de ajustar iterativamente os pesos para alcançar o objetivo proposto.

O algoritmo de aprendizagem é escolhido em função do tipo de rede utilizada e das características dos dados a serem ajustados. Entretanto o processo é basicamente empírico. O treinamento de uma rede neural consiste em um problema de minimização não linear, no qual os pesos das conexões da rede são ajustados iterativamente para minimizar o erro quadrático médio, ou seja, o erro entre o resultado gerado na saída da rede e o resultado esperado. Quanto ao tempo de treinamento, podem ser adotados alguns indicadores, dentre os quais um número máximo de ciclos, a taxa de erro médio por ciclo, critério de parada e a capacidade de generalização da rede que é geralmente garantida pelo uso de um conjunto de validação, evitando assim, o *overtrainig*. O valor inicial dos pesos da rede depende do tipo de rede escolhida, por exemplo, em redes não-supervisionada são, normalmente, números aleatórios uniformemente distribuídos em um intervalo definido.

Um fator importante é a maneira pela qual uma rede neural aprende. O aprendizado de uma rede poder ser supervisionado ou não supervisionado. Em um aprendizado supervisionado, a rede deverá possuir pares de entradas e saídas, ou seja, um conjunto de entradas e um conjunto de saídas desejadas para cada entrada. Cada vez que uma entrada for apresentada à rede, a saída obtida é verificada se está de acordo com a saída desejada, caso diferir, a rede ajusta os pesos de conexão para armazenar o conhecimento desejado. Essa tarefa é repetida até que o erro de generalização esteja dentro da faixa considerada satisfatória. Já no caso não supervisionado, a rede trabalha os dados de forma a determinar algum padrão similar entre os dados de entrada e, a partir desses padrões, o aprendizado é constituído. Esse tipo de aprendizado será melhor discutido no tópico a seguir,

juntamente com as redes de Kohonen, que foi utilizada para reconhecimento de padrões clínicos naturais da dengue neste trabalho.

3.5.1 SOM

O Mapa Auto-organizável de Kohonen (SOM do inglês *Self Organizing Map*) é uma rede neural com aprendizado não supervisionado, capaz de mapear um conjunto de dados de entrada em um conjunto de neurônios usualmente representados em uma ou duas dimensões (KOHONEN, 1990).

A arquitetura dessa rede compreende somente uma camada de entrada e uma de saída que são conectadas por pesos. Possui um aprendizado competitivo onde os neurônios da camada de saída competem entre si para serem atualizados. Cada neurônio m_i (Figura 14) no mapa representa um conjunto de exemplos vizinhos entre si, formando grupos de acordo com a distância euclidiana entre eles, assim os neurônios se auto-organizam em grupos de semelhantes representando as características dos padrões de entrada e reduzindo a dimensionalidade dos dados (KOHONEN, 1990).

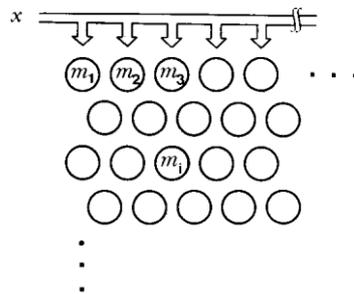


Figura 14. Exemplo da organização do mapa e definição das variáveis (KOHONEN, 1990).

A organização dos neurônios fornece um mapa topográfico dos dados de entrada, no qual as localizações espaciais (coordenadas) dos neurônios na grade são indicativas das características estatísticas intrínsecas aos dados de entrada (HAYKIN, 2001).

No arranjo bidimensional, a grade apresenta uma topologia particular, que pode ser retangular, hexagonal e outras, como nostrado na figura 15.

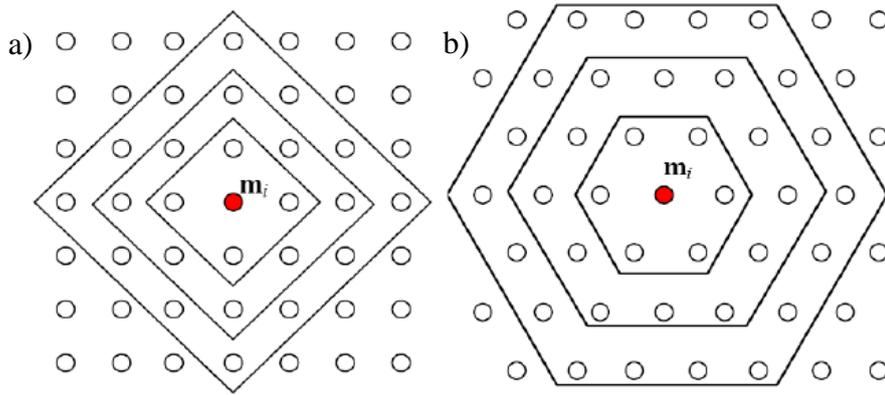


Figura 15. Diferentes configurações de arranjo para a rede de Kohonen. Em (a) vê-se uma topologia retangular e em (b) uma topologia hexagonal (ZUCHINI, 2003).

O tamanho do mapa geralmente é escolhido com base no menor erro de quantização, no erro topológico e no número de neurônios sem ativação. O erro topológico ou T_e (Eq. 6) representa a proporção de vetores de dados na qual os neurônios vizinhos e o neurônio vencedor não são unidades adjacentes, enquanto o erro de quantização ou Q_e (Eq.7) expressa a distância média entre cada vetor de entrada e o neurônio para k fatores.

$$T_e = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n u(x_k) \quad (\text{Eq. 6})$$

onde $u(x_k)$ corresponde a 1 se o neurônio vencedor (*Best Match Unit*- BMU1) e o segundo neurônio vencedor (BMU2) são vizinhos e 0 se eles não o são.

$$Q_e = \frac{\sum_{k=1}^n |x_k - \omega_{BMU}|}{n} \quad (\text{Eq. 7})$$

onde o erro médio correspondente à diferença entre o vetor de entrada (x_k) e vetor de pesos (ω_{BMU}).

Segundo HAYKIN (2001), o algoritmo responsável pela formação do mapa autoorganizável começa inicializando os pesos sinápticos de grade w_{ij} . Isto pode ser feito atribuindo-lhe valores pequenos tomados de um gerador de números aleatórios, geralmente no intervalo $[0,1]$, adotando uma taxa de aprendizagem η , e o valor e vizinhança σ . Fazendo dessa forma, nenhuma organização prévia é imposta ao mapa de

características. Uma vez que a grade tenha sido apropriadamente inicializada, há três processos essenciais envolvidos na formação do mapa auto-organizável:

1. Competição – Para cada padrão de entrada, os neurônios da grade de saída calculam seus respectivos valores através da distância euclidiana. Essa função discriminante, fornece a base para a competição entre os neurônios. O neurônio que apresentar a menor distância euclidiana do vetor de entrada é o vencedor da competição.
2. Cooperação – O neurônio vencedor determina a localização espacial de uma vizinhança topológica de neurônios excitados, fornecendo assim a base para a cooperação entre os neurônios vizinhos. A função mais utilizada nesse processo é a função de vizinhança gaussiana dada pela Equação 8 abaixo:

$$h_i^v(n) = \exp \left[-\frac{(d_i^v)^2}{2\sigma^2(n)} \right] \quad (\text{Eq. 8})$$

Onde d_i^v é a distância entre o neurônio vencedor ‘v’ e o neurônio vizinho excitado e $\sigma(n)$ é o valor da largura da função de vizinhança (raio) na iteração n .

3. Adaptação Sináptica – Este último mecanismo permite que os neurônios excitados atualizem seus pesos sinápticos de acordo com a distância em relação ao padrão de entrada (Eq.9).

$$w_{ij}(n+1) = w_{ij}(n) + \eta(n)h_i^v(n)(x_{ij} - w_{ij}(n)) \quad (\text{Eq.9})$$

Onde $w_{ij}(n+1)$ é o peso atualizado e $w_{ij}(n)$ o peso antigo; h_i^v corresponde a função de vizinhança que além da gaussiana pode ser outra como uma função exponencial e x_{ij} corresponde ao elemento do vetor de entrada.

Os ajustes feitos são tais que a resposta do neurônio vencedor à aplicação subsequente de um padrão de entrada similar é melhorada (Figura 16).

4. Por fim calcula um novo valor da largura da função $\sigma(n)$ e $\eta(n)$ para a iteração n onde $\eta(n)$ se refere a taxa de aprendizado.

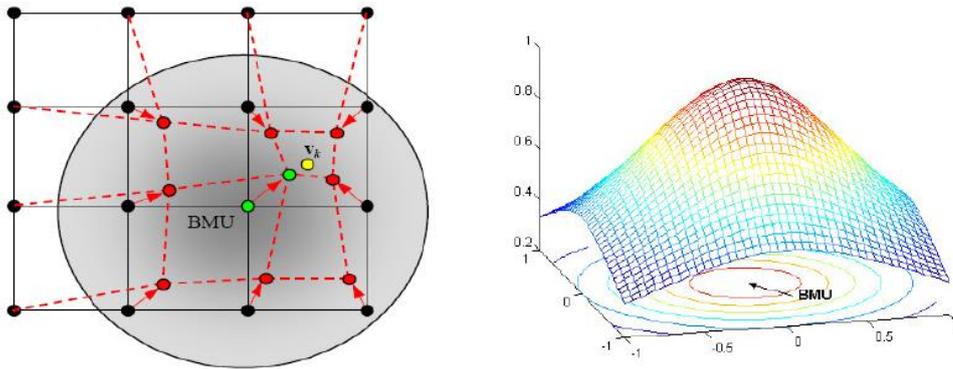


Figura 16. Ilustração da adaptação dos pesos de uma rede de Kohonen (ZUCHINI, 2003).

Como resultado, tem-se a matriz de distâncias unificadas ou *matriz-U* que permite visualizar os agrupamentos a partir da medida de grau de similaridade que pode ser medida por cores em escalas de distâncias. Sendo assim, é possível fazer essa avaliação visualmente, detectando os vales entre as elevações. Os vales significam que os vetores de pesos dos neurônios são mais próximos entre si (Figura 17). No entanto, a aplicação de técnicas de aglomeramento são aconselháveis para uma melhor visualização dos grupos. Neste trabalho, o SOM foi utilizado para estabelecer os padrões naturais dos grupos e o algoritmo de K-médias foi utilizado para definir os grupos encontrados pelo SOM, como descrito a seguir.

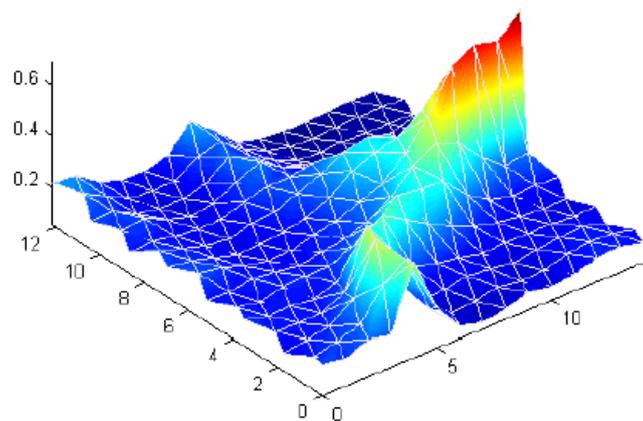


Figura 17. Exemplo de matriz-U em 3D (ZUCHINI, 2003).

3.6 Algoritmo de K-médias

Após a identificação dos padrões pelo SOM, é necessário aplicar uma técnica de aglomerado para a organização dos dados em *clusters* ou grupos com padrões distintos. Uma das técnicas mais utilizadas é o agrupamento particional onde se incluem o k-médias. O algoritmo de partição em k-médias, conforme descrito por MacQueen, (1967) foi utilizado para agrupar os neurônios de acordo com as similaridades, possibilitando a definição do número de grupos entre eles.

A técnica baseia-se, inicialmente, em selecionar aleatoriamente k observações, que serão denominadas de centróides, de um conjunto N -dimensional de exemplos. A similaridade com os centróides é calculada avaliando a distância euclidiana entre eles (Eq.5) e a amostra é associada ao centróide com maior similaridade, formando k grupos. A média dos atributos em cada grupo é calculada, gerando k novos centróides e repete-se o processo de alocação de exemplos tendendo à convergência, até não haver alteração significativa entre os grupos.

O objetivo do algoritmo K-Means é minimizar a distância dos pontos que estão dentro de um grupo. A função soma dos erros quadrados (Eq.17), é normalmente utilizada como um dos critérios de convergência dos grupos formados. Este critério tenta fazer com que os k grupos resultantes sejam tão compactos e tão separados quanto possível.

$$SSE = \sum_{i=1}^k \sum_{x \in C_i} d(x, m_i)^2 \quad (\text{Eq. 17})$$

Onde x é um ponto de dado do grupo C_i e m_i é o centróide do grupo C_i .

Para avaliar as metodologias quanto à qualidade dos k grupos, facilitando a determinação de menor número de agrupamento possível, são aplicadas técnicas de validação de agrupamento tais como os índices de Davies-Boulding e Silhueta (TIBSHIRANI, WALTHER, AND HASTIE, 2001; PÉTROVIC, 2006). Estes índices são baseados na alta similaridade intragrupos, garantindo grupos homogêneos e na dissimilaridade entre os grupos formados.

O índice Davies-Bouldin é baseado na medida de similaridade (R_{ij}) dos clusters. O R_{ij} baseia-se na medida de dispersão nos clusters s_i e medida de distância d_{ij} , independente do número de agrupamentos e do método de partição utilizada. A medida de similaridade do cluster R_{ij} é definida por:

$$R_{ij} = \frac{s_i + s_j}{d_{ij}} \quad (\text{Eq. 18})$$

Onde $d_{ij} = d(v_i, v_j)$ e $s_i = \frac{1}{|C_i|} \sum_{x \in C_i} d(x, v_i)$.

O índice de Davies-Bouldin é definido por:

$$DB = \frac{1}{n_c} \sum_{i=1}^{n_c} R_i \quad (\text{Eq. 19})$$

Onde $R_i = \max_{j=1, \dots, n_i \neq j} (R_{ij})$ e n_c é o número de clusters.

Um bom grupamento dos dados deve apresentar homogeneidade intragrupo e heterogeneidade entre os grupos. Logo valores baixos indicam boa partição dos dados.

O índice de Silhueta calcula a largura da silhueta de cada objeto no grupo, podendo ser calculada a largura média nos grupos e a largura média no conjunto de dados resultando em valores no intervalo de -1 a 1. A média máxima global da silhueta indica o melhor número de agrupamentos, logo, valores próximos de 1 indicam boa partição dos dados.

O índice é definido por:

$$S(i) = \frac{(\min(b(i, :), 2) - a(i))}{\max(a(i), \min(b(i, :), 2))} \quad (\text{Eq. 20})$$

onde $a(i)$ é a distância média do i -ésimo elemento de os outros elementos no mesmo cluster e $b(i, k)$ é a média distância do i -ésimo elemento aos elementos dos outros cluster k .

3.7 Algoritmo Genético

Os Algoritmos Genéticos fazem parte da computação evolutiva, que é um ramo da computação que se baseia em mecanismos evolutivos encontrados na natureza. Os algoritmos genéticos são inspirados em modelos biológicos, e se fundamentam na Genética de Mendel e também na Teoria da Evolução de Darwin, usando uma medida para avaliar a capacidade que os indivíduos de uma população têm para sobreviver e se reproduzir. Com isto espera-se que as características dos indivíduos “vencedores”, que se

“reproduzem”, sejam transferidas para a próxima geração, enquanto que as características dos indivíduos com menos capacidade de “sobrevivência” e, conseqüentemente, de “reprodução”, sejam perdidas (ARTERO, 2008).

Os algoritmos genéticos têm sido amplamente utilizados para otimização na resolução de alguns problemas, tanto para contínuos (diferenciáveis ou não) quanto para funções discretas. Eles se tornaram populares após John Holland, no início da década de 70 acreditar que utilizando alguns postulados da teoria da seleção natural descrita por Charles Darwin, poderia criar algoritmos computacionais capazes de manipular cadeias de informações (genes) de forma a construir “organismos complexos”, “melhores adaptados”, para solucionar um determinado problema (SCRUCCA, 2012).

Comparados com outros algoritmos da computação evolucionária, essa técnica é uma das mais aplicadas pois possui algumas características que facilita sua aplicação em diversas áreas. Dentre essas características está o fato dos “genes” que correspondem a um parâmetro de interesse são representados por bits; de possuir seleção proporcional de cada parâmetro e possui *crossover* como principal operador genético (SCRUCCA, 2012).

Os cromossomos ou cadeia de genes representam cada indivíduo da população. Os genes podem ser valores binários, inteiros, reais e cadeias de caracteres, porém, o mais comum é usar os valores 0 e 1 de um alfabeto binário. Um exemplo de cromossomo binário seria:

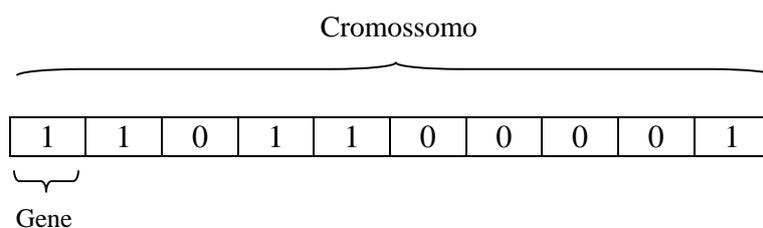


Figura 18. Exemplo de cromossomo e gene em algoritmo genético.

Quanto mais bits são usados na representação maior será a precisão numérica, ao mesmo tempo que cromossomos muito longos podem ser difíceis de manipular (ARTERO, 2008).

Outros conceitos importantes na implementação do algoritmo genético são os conceitos de população, que é um conjunto de indivíduos onde há a característica que poderá se perpetuar ou não; geração que corresponde a uma população em determinado período (valores de indivíduos obtidos a cada geração); função de aptidão que é usada

para medir a habilidade do indivíduo de se sobreviver e reproduzir (as funções matemáticas de acordo com o problema a ser resolvido); *crossover* ou cruzamento ou reprodução sexual que em algoritmos evolucionários ocorrem quando um indivíduo cruza sua informação ou bits com outro indivíduo; e por fim, mutação ou reprodução assexuada que ocorre quando há a inversão ou troca de alguns bits em um mesmo indivíduo (ARTERO, 2008; HEATON, 2014).

No *crossover* pode ocorrer o cruzamento com troca em dois segmentos entre os indivíduos ou corte duplo aleatório sendo as partes resultantes intercaladas, em apenas um segmento ou corte único, onde o segmento resultante é trocado entre os cromossomos ou em pontos aleatórios. Neste caso se utiliza como base máscaras, em que os alelos que possuem o valor 1 correspondem a seleção de genes de um dos cromossomos pais, e valor 0 correspondendo os genes do outro cromossomo. Já a mutação pode ocorrer de forma aleatória, um valor de algum ponto sorteado é trocado ou por inversão, genes do próprio cromossomo invertem suas posições (Figura 19 e 20).

Esses conceitos de *mutação e crossover* são bem divergentes dos aplicados no conceito biológico e são essenciais para os algoritmos evolucionários, pois enquanto a mutação é necessária para introduzir possíveis “melhores soluções” para o problema, o *crossover* as recombina e propaga as características positivas dos indivíduos mais aptos da população (HEATON, 2014).

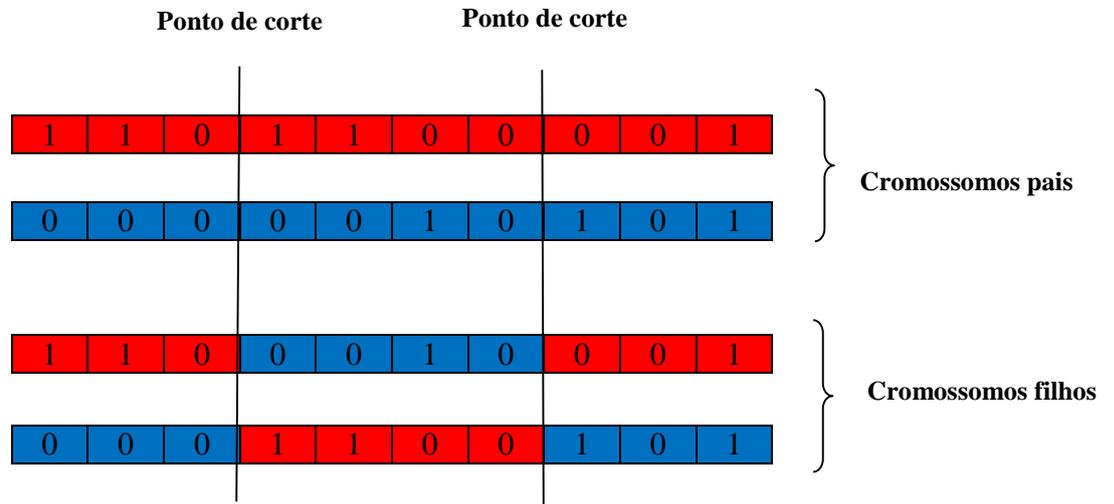


Figura 19. Exemplo de crossover com dois pontos de corte ou corte

duplo.

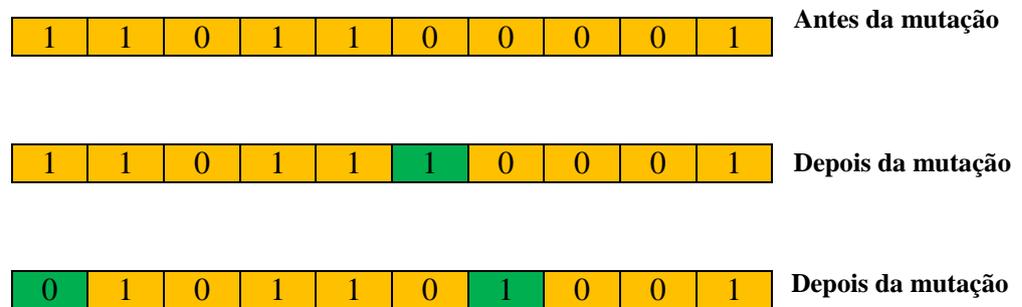


Figura 20. Exemplos de mutação aleatória e por inversão.

A sequência de processamento realizada em um algoritmo genético poder ser resumida na figura a seguir.

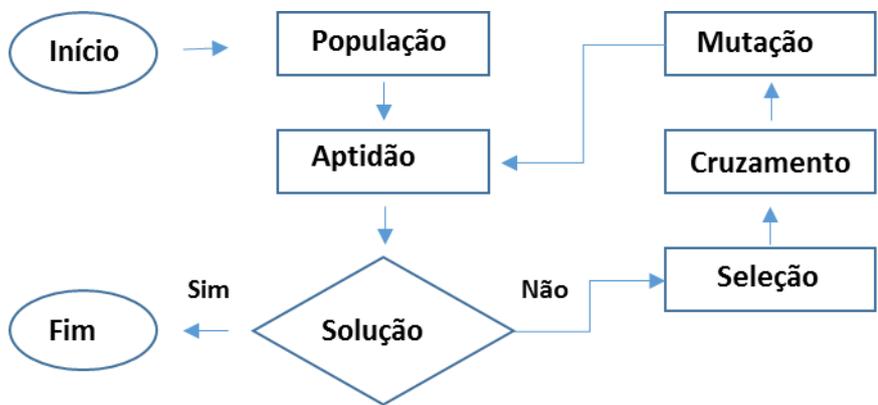


Figura 21. Processamento de um algoritmo genético.

O processo se inicia com a geração de uma população composta por n indivíduos, sendo cada indivíduo uma possível solução para o problema. Aplica-se a função de aptidão para avaliar os cromossomos gerados e o quão bom será a solução. Em seguida executa-se a seleção, podendo esta ser realizada de forma aleatória, por torneio e na forma de roleta. Na seleção aleatória, dois indivíduos da população são selecionados ao acaso; na seleção por torneio dois indivíduos de uma população são selecionados ao acaso e o melhor deles, segundo a função de aptidão será escolhido para a reprodução, e na seleção por roleta (Figura 22) a habilidade de todos indivíduos da população são calculadas e os valores corresponderão proporcionalmente aos setores de uma roleta, sendo os valores de maior habilidade os mais prováveis de ser selecionados. A técnica de roleta é a mais comumente usada (BARCELLOS, 2000).

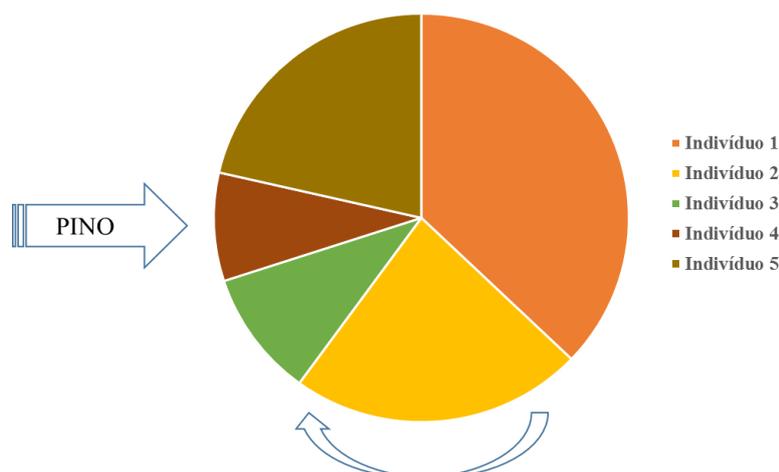


Figura 22. Exemplo mostrando como se dá a seleção pelo método de seleção de roleta. O indivíduo com maior habilidade tem maior chance de ser selecionado (Indivíduo 1) que os demais em cada seleção (giro).

Após a seleção ocorre o cruzamento ou *crossover* e mutação de acordo com os parâmetros pré-definidos e como descrito acima. Por fim, ocorre a atualização em que o algoritmo substitui a população antiga por uma nova população como os indivíduos selecionados pelo processo, essas antigas populações podem ser mantidas (elitismo) ou desconsideradas. Caso a melhor solução não tenha sido encontrada ou o número de iterações pré-definido não tenha sido alcançado, o algoritmo é executado novamente a partir da seleção. O processo de evolução é terminado com base no critério de convergência, usualmente um número máximo de iterações é previamente definida,

alternativamente o algoritmo é parado quando há um número suficiente de gerações sem nenhuma modificação ou melhora na melhor solução do problema (SCRUCCA, 2012).

Desta forma, podemos entender os algoritmos genéticos como sendo uma técnica dirigida por pesquisa aleatória, que usa, como informação adicional, o processo de seleção natural, visando principalmente, resolver problemas de otimização. Neste trabalho, utilizamos o pacote GA desenvolvido por SCRUCCA (2012) com o objetivo de selecionar as variáveis dentro de cada grupo, otimizando, assim, o modelo de predição.

3.8 Modelos de Regressão Multinomial (*mlogit*)

Em estudos epidemiológicos, muito frequentemente a relação entre exposição e adoecimento é modelada pela distribuição binomial, por meio de ajustes de modelos de regressão linear generalizada, tendo como função de ligação o *logit* da probabilidade de doença. Entretanto, nem sempre é conveniente classificar dicotomicamente a população estudada. Pode ser interessante, para os propósitos do estudo, subdividir os casos analisados de acordo com características tais como gravidade, tipo celular ou forma clínica, obtendo-se maior compreensão do desfecho e sua relação com as exposições estudadas. Nestas situações, modelos que utilizam a distribuição binomial não são os melhores métodos a serem utilizados. Uma opção natural para a análise são os modelos lineares generalizados com resposta multinomial, uma extensão da distribuição binomial para mais de dois resultados possíveis (AGRESTI, 2007).

Modelos lineares generalizados ou GLM (do inglês *Generalized Linear Models*) compõem uma família de modelos, os quais são compostos por três elementos básicos:

- Variáveis: A combinação linear de variáveis independentes como especificado pelo pesquisador. Cada variável independente tem um peso estimado representando a contribuição da variável para o valor predito.
- Componente aleatório: A distribuição de probabilidade assumida para constituir a base da variável dependente ou variável resposta. As distribuições de probabilidades típicas são a distribuição normal, Poisson, binomial e multinomial. Cada distribuição é associada com um tipo de variável resposta (por exemplo, variáveis contínuas são associadas à

distribuição normal, enquanto que proporções são associadas à distribuição binomial);

- Função de ligação: Faz a ligação entre a variável e o componente aleatório para acomodar diferentes modelos de associação. A função de ligação especifica o tipo de transformação requerida para especificar o modelo desejado. As três funções de ligação mais utilizadas são a *identidade*, *logit* e *log-links* (HAIR, BLACK, AND BABIN, 2013).

Uma distribuição multinomial é útil quando se tenta explicar escolhas discretas, ou seja, as escolhas de um indivíduo entre várias alternativas mutuamente exclusivas (CROISSANT, 2012). Existem muitas aplicações úteis desse tipo de modelagem em diferentes campos aplicados à econometria, usando dados individuais como por exemplo:

- Dados preferenciais revelados, como os dados observados de escolhas de indivíduos para um modo de transporte (carro, avião e trem, por exemplo);
- Dados preferenciais estabelecidos. Neste caso, os indivíduos enfrentam uma situação virtual de escolha, por exemplo, a escolha entre três bilhetes de trem com diferentes características:
 - A: um bilhete de trem que custa 10 €, para uma viagem de 30 minutos;
 - B: um bilhete de trem que custa 20 €, para uma viagem de 20 minutos;
 - C: um bilhete de trem que custa 22 €, para uma viagem de 22 minutos.

Segundo AGRETI (2007), seja c o número de categorias da variável resposta, cada resposta com probabilidades $\{\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_c\}$, onde $\sum_j \pi_j = 1$. Para observações independentes n , a probabilidade multinomial que n_1 esteja na categoria 1, n_2 esteja na categoria 2, ..., n_c esteja na categoria c , onde $\sum_j n_j = n$, é dada por:

$$P(n_1, n_2, \dots, n_c) = \left(\frac{n!}{n_1! n_2! \dots n_c!} \right) \pi_1^{n_1} \pi_2^{n_2} \dots \pi_c^{n_c} \quad (\text{Eq. 21})$$

A distribuição binomial utilizada na regressão logística ocorre quando há $c = 2$ categorias. A distribuição multinomial é uma distribuição multivariada. A distribuição marginal em qualquer categoria particular é binomial. Para a categoria j , a contagem n_j tem média $n\pi_j$ e desvio-padrão $\sqrt{[n\pi_j (1 - \pi_j)]}$. A maioria dos métodos para dados categóricos assume a distribuição binomial para uma contagem em uma única categoria e a multinomial distribuição de um conjunto de contagens em várias categorias (AGRESTI, 2007).

Neste trabalho, utilizamos o pacote *mlogit* desenvolvido por (CROISSANT, 2012) e implementado no software estatístico R, que permite a estimativa de modelos multinomiais com variáveis específicas individuais.

Considerando ainda o exemplo do tipo de transporte, é possível definir o nível de satisfação V_j para cada alternativa, relacionando-as com o custo (x) e o tempo (z) através da expressão:

$$\begin{cases} V_1 = \alpha_1 + \beta x_1 + \gamma z_1 \\ V_2 = \alpha_2 + \beta x_2 + \gamma z_2 \\ V_3 = \alpha_3 + \beta x_3 + \gamma z_3 \end{cases} \quad (\text{Eq. 22})$$

Por razões de estimativa, o índice de satisfação V_j é transformado, podendo assumir qualquer valor real, de modo que seja limitada ao intervalo unitário e pode ser interpretado como uma probabilidade. O modelo multinomial é obtido através da aplicação de uma tal transformação para a V_j .

$$\begin{cases} P_1 = \frac{e^{V_1}}{e^{V_1} + e^{V_2} + e^{V_3}} \\ P_2 = \frac{e^{V_2}}{e^{V_1} + e^{V_2} + e^{V_3}} \\ P_3 = \frac{e^{V_3}}{e^{V_1} + e^{V_2} + e^{V_3}} \end{cases} \quad (\text{Eq. 23})$$

Onde duas características das probabilidades têm que ser satisfeitas:

- $0 \leq P_j \leq 1$ dado $i= 1,2,3$
- $\sum P_j = 1$.

Uma vez testado, o modelo multinomial é útil para previsões, seja com inserção de novos valores para as variáveis explicativas, ou para calcular as probabilidades de escolha para cada categoria para cada novo indivíduo.

O banco de dados utilizados para treinamento pode apresentar duas diferentes formas de acordo com o objetivo da modelagem. Na forma ampla (*wide shape*) o banco de dados é formatado para apresentar uma linha para cada possível alternativa para cada indivíduo; na forma longa (*long shape*) considera-se apenas as alternativas. As alternativas são representadas por uma variável *dummy*. Para esse trabalho foi utilizado a forma ampla para avaliar a probabilidade de cada indivíduo ser alocado em cada categoria de classificação (casos descartados, dengue com e sem sinais de alarme e dengue grave).

Os modelos foram, primeiramente, construídos utilizando a função *mlogit.data* para a transformação do banco de dados para a forma *wide*. Posteriormente, os parâmetros dos modelos são estimados por *maximum likelihood* ou seja, a estimativa de probabilidade máxima de um parâmetro é o valor do parâmetro para as quais a probabilidade de os dados observados leva seu maior valor; e os modelos foram selecionados de acordo com o teste de razão de verossimilhança (do inglês *Likelihood ratio test*). Para melhor aproveitamento dos modelos de classificação dentro de cada grupo, o algoritmo genético foi aplicado juntamente com a construção de cada modelo, a fim de selecionar as variáveis que melhor definissem cada grupo. Esta técnica foi descrita no item anterior.

3.9 Análise de Concordância ou índice *Kappa*

A análise de concordância revela a similaridade entre os resultados de dois métodos ou observadores distintos, como por exemplo, dois métodos de classificação.

O índice Kappa mede o grau de concordância entre diferentes técnicas, calculando a divisão da diferença entre a concordância esperada e a concordância observada e a diferença entre a concordância absoluta e a concordância esperada como descritos na equação abaixo.

$$K = \frac{C_e - C_o}{1 - C_e} \quad (\text{Eq. 24})$$

Onde K indica o índice Kappa, C_o indica a concordância observada e C_e a concordância esperada.

A interpretação do índice Kappa se dá por teste de hipótese, onde a hipótese nula ou H_0 , é quando o $K=0$, o que indicaria concordância nula, ou se ele é maior que zero

(hipótese alternativa, $H_1 > 0$), o que indica uma concordância maior que o acaso (teste monocaudal: $H_0: K=0$; $H_1: K > 0$). Um valor de Kappa com valor máximo (um) 1 indica total concordância, enquanto valores negativos sugerem que a concordância encontrada foi inferior àquela esperada ao acaso (LANDIS AND KOCH, 1977). Esse índice foi utilizado nesse trabalho para comparar os resultados dos modelos de classificação com a classificação feita pelos especialistas. Os valores de Kappa e sua interpretação estão resumidos no quadro a seguir.

Quadro 2. Interpretação dos valores do índice de concordância Kappa. Adaptado de Landis e Koch (1977).

Valores de Kappa	Interpretação
<0	Nenhuma concordância
0-0,19	Concordância ruim
0,20-0,39	Concordância fraca
0,40-0,59	Concordância moderada
0,60-0,79	Concordância substancial
0,80-1,00	Concordância perfeita

4 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi primeiramente composta por combinação de palavras como *dengue, clinical classification, review*; e posteriormente combinando as palavras *dengue, predictors, neural network e clinical classification* nas ferramentas de busca *Pubmed, Bireme e Web of science*. Foram incluídos apenas os artigos a partir do ano 2000. A tabela abaixo resume os resultados das pesquisas.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão de literatura.

Palavras combinadas	Ferramentas de Busca			
	Pubmed	Bireme	Web of science	Total
<i>Dengue and clinical classification and review</i>				
Encontrados	40	22	21	62
Selecionados	8	1	0	9
<i>Dengue and clinical predictors and models</i>				
Encontrados	14	14	17	17
Selecionados	1	0	1	2
<i>Dengue and neural network</i>				
Encontrados	4	4	19	8
Selecionados	3	0	3	6

No total foram selecionados 16 artigos, 7 fazem referência ao uso de modelos de predição de gravidade em dengue e 9 se referem ao problema da classificação clínica em dengue, os demais foram excluídos por não apresentarem todos ou apenas um dos critérios enumerados na tabela 1. Duas referências foram adicionadas por servir de base para as discussões nos 8 artigos selecionados sobre a revisão da classificação clínica de dengue. A inclusão e exclusão das referências estão melhor descritas no fluxograma a seguir.

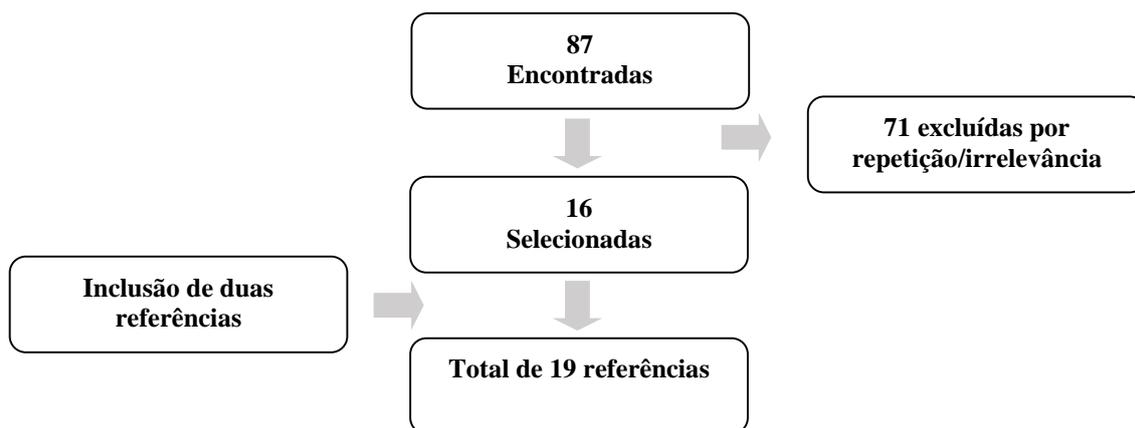


Figura 23. Fluxograma da seleção das referências.

A classificação clínica de dengue foi primeiramente baseada em estudo realizado em crianças infectadas pela dengue na Tailândia em 1975, em resposta à necessidade urgente de reduzir a taxa de letalidade da doença nas regiões do Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. A Organização Mundial de Saúde (OMS) juntamente com especialistas em dengue desenvolveram um Guia técnico para o tratamento padronizado, bem como para definição da classificação clínica de dengue baseado nestes casos. Esse guia foi revisado e publicado em 1997 dividindo os casos de dengue em febre do dengue (FD) ou dengue clássico (DC), febre hemorrágica do dengue (FHD) (grau I e II) e síndrome do choque da dengue (SCD) (grau III e IV) (WHO, 1997).

Com o avanço geográfico da doença e o acometimento de faixas etárias maiores, diferentes perfis clínicos foram surgindo ao longo dos anos e muitos especialistas relataram a dificuldade da aplicação do esquema de classificação. Essa expansão da dengue geograficamente e demograficamente ressaltou a necessidade de uma avaliação dessa classificação em relação à sua aplicabilidade e utilidade na clínica e na pesquisa (SRIKIATKHACHORN *et al.*, 2011). Uma revisão sistemática de 37 artigos sobre os benefícios e deficiências da classificação de 1997 destaca principalmente as dificuldades em cumprir todas as exigências no uso dos critérios para definir FHD (BANDYOPADHYAY, LUM, AND KROEGER, 2006). Este estudo associou a baixa sensibilidade dos critérios de definição da FHD à uma falha na repetição de alguns testes ou exames físicos devido a sobrecarga dos sistemas de saúde em regiões endêmicas, à hidratação intravenosa precoce que mascara alguns requisitos para a classificação de FHD e à falta adequada de recursos em situação epidêmica com uma considerável sobreposição

de manifestações clínicas da dengue. No entanto, em muitas regiões onde a dengue é endêmica alguns casos realmente não se ajustavam a todos critérios exigidos e conseqüentemente modelos de classificação alternativos foram criados para suprir a deficiência da classificação da OMS 1997.

Em um estudo conduzido por SANTAMARIA *et al.*, (2009), 13 guias técnicos de classificações clínica dos casos de dengue aplicados em países da América Latina e da Ásia foram examinados. Verificou-se a necessidade de padronização da classificação baseado em características peculiares a todas regiões endêmicas da dengue, uma vez que havia grandes diferenças e inconsistências na aplicação da classificação proposta em 1997 pela OMS. Por exemplo, na América Latina, apenas o Brasil, Cuba e Equador incluíam o modelo DC/FHD/SCD nas diretrizes nacionais, ao passo que a Colômbia, El Salvador, e México incluíam diferentes critérios. No Brasil, embora o modelo da OMS fosse seguido, a categoria “dengue com complicações” foi adicionada para agrupar os casos mais graves que não se encaixavam nas definições de FHD e SCD.

Esse estudo também identificou indisponibilidade de testes de diagnóstico em serviços de atenção primária necessários para definição e tratamento dos casos de FHD, falta de treinamento e incorreta aplicação das diretrizes de classificação e tratamento dos pacientes de dengue pelos profissionais de saúde, particularmente na classificação da gravidade dos casos (SANTAMARIA *et al.*, 2009).

Devido a essas dificuldades que um estudo internacional denominado *Dengue Control* (DENCO) foi projetado para avaliar as limitações percebidas nos critérios da classificação de 1997 em todas as faixas etárias no Sudeste-Ásia e América Latina para desenvolver uma classificação baseada em evidências que refletiria a gravidade clínica dos casos. Sendo assim, uma nova classificação foi proposta pela OMS em 2009 dividindo os casos em: dengue grave e dengue não grave o qual pode ser categorizado com a presença ou ausência de sinais de alarme (WHO, 2009).

Um estudo multicêntrico utilizando dados prospectivos e retrospectivos foi realizado entre a OMS e colaboradores de diversos países da América Latina e Ásia, a fim de agrupar os casos de forma mais eficaz além de avaliar a eficácia da nova classificação proposta (BARNIOL *et al.*, 2011). Este estudo confirmou a baixa eficácia da classificação DC/FHD/SCD em identificar casos graves em regiões endêmicas mesmo quando todos os critérios de definição de FHD não foram aplicados; aproximadamente

14% dos casos não foram classificados pelo esquema DC/FHD/SCD contra 1,6% da nova classificação. Além disso, a aplicação da nova classificação em dados retrospectivos também mostrou-se favorável, funcionando como grande ferramenta na vigilância epidemiológica dos casos.

Apesar da nova classificação ter se mostrado mais amigável e de fácil aplicação, alguns trabalhos destacaram alguns pontos que precisam ser melhor investigados (SRIKIATKHACHORN *et al.*, 2011; HADINEGORO 2012). Desde sua publicação em 2009, que vários estudos tem avaliado a aplicabilidade de ambas classificações. Em uma recente revisão sistemática desenvolvida por Horstick e colaboradores evidencia a superioridade do novo esquema proposto pois este apresentou maior sensibilidade de captação dos casos graves e fácil aplicação quando comparada à classificação proposta em 1997 (HORSTICK *et al.*, 2014). Neste estudo observou-se que apesar das divergentes opiniões, a nova classificação tem sido bem aceita pelos clínicos em diversos países onde a dengue é endêmica. No entanto, alguns pontos ainda precisam ser melhor explorados como por exemplo, a definição de caso de dengue e sua diferenciação de outras doenças febris, o uso desse novo esquema no contexto de vigilância epidemiológica da doença e na pesquisa (HALSTEAD, 2013), além da necessidade de estudos prospectivos de sua aplicação no nível de atenção primária, principalmente no que diz respeito à validação dos sinais de alarme.

Um dos maiores argumentos contra a nova classificação se baseia na falta de fundamentação para estudos detalhados patogênese. Em um trabalho de opinião publicado em 2013, um especialista alerta para a possibilidade desse novo esquema prejudicar a clareza analítica necessária para compreender os mecanismos subjacentes da fisiopatologia da dengue, patogênese, tratamento e terapêutica, principalmente pelo fato de não exigir exames laboratoriais, incluir complicações decorrente dos choque por dengue como critério de classificação de gravidade, além de complicações de origem iatrogênica o que poderia dificultar o discernimento da origem da gravidade. (HALSTEAD, 2013).

Em resposta a este trabalho, um grupo de especialistas argumenta que o esquema DC/FHD/SCD era muito complicado para usar em clínica ou no contexto de saúde pública, eles destacam que o novo esquema visa atender médicos e especialistas em saúde pública a melhorar a gestão e a identificação rápida dos casos grave ou potencialmente

graves de dengue para garantir que em lugares onde os recursos são escassos, estes fossem direcionados para aqueles que mais precisam. Logo, o novo esquema foi construído com o intuito de minimizar o impacto da dengue na sociedade, e não para ser utilizado como uma ferramenta de pesquisa. Se além da simplicidade e sensibilidade da nova classificação em capturar o espectro clínico completo de dengue pelo sistema de vigilância, melhorando a comparabilidade dos dados epidemiológicos ao longo do tempo de diferentes países e regiões, ela puder proporcionar um quadro válido para a pesquisa científica sobre a patogênese, este recurso deveria ser considerado como um bônus e não como objetivo principal (FARRAR *et al.*, 2013). Este estudo também destaca que apesar do novo esquema proporcionar um acompanhamento em tempo real dos casos graves, após a introdução de qualquer novo sistema é importante que haja uma revisão e avaliação integradas à essa estrutura de mudança. Para isso, vários estudos multicêntricos prospectivos e retrospectivos são requeridos para avaliação dos sinais de alarme que podem estar associados com desenvolvimento do perfil grave da doença, com o objetivo final de introduzir alterações para a classificação de 2009.

Desde então, a demanda por tais estudos tornou-se prioridade principalmente no que se diz respeito ao desenvolvimento de ferramentas de previsão em conformidade com os critérios de classificação propostos em 2009 a fim de distinguir os pacientes que não são propensos a desenvolver gravidade, para os quais apenas a gestão ambulatorial pode ser suficiente, daqueles com maior risco de desenvolver dengue grave e que requerem rigoroso acompanhamento hospitalar e intervenções terapêuticas.

Alguns estudos utilizando modelos estatísticos foram desenvolvidos no intuito de distinguir preditores de gravidade da dengue, além de desenvolverem ferramentas de previsão que utilizam modelos de regressão logística ou de classificação para triagem de pacientes com dengue e de outras doenças febris.

Neste contexto que Daumas e colaboradores descreveu alguns fatores que poderiam ser importantes para distinguir dengue de outras doenças febris em maiores que 12 anos. Modelos de regressão logística múltipla com dados clínicos e laboratoriais e apenas com dados clínicos foram utilizados para identificar os sintomas, sinais clínicos e características hematológicas específicas para o diagnóstico da dengue e um classificador utilizando uma curva ROC foi utilizado para comparar os resultados do modelo com a classificação vigente. O modelo incluindo fatores clínicos e laboratoriais mais relevantes

e outro com apenas os fatores clínicos obtiveram sensibilidade de 80,8% e 84,6% e especificidade de 71,1% 66,7% respectivamente na detecção de pacientes com dengue. A definição de dengue provável descrita pela OMS em 1997 apresentou sensibilidade de 98%, porém uma especificidade de 4,4% quando aplicada ao mesmo conjunto de dados. Embora o modelo superou a acurácia diagnóstica dos critérios da OMS, o seu valor preditivo foi pobre, com cerca de 20% de falsos negativos entre pacientes com dengue e 30% de falsos positivos entre aqueles com outras doenças febris (DAUMAS *et al.*, 2013).

Carrasco e colaboradores utilizou dados de pacientes adultos com dengue para prever quais poderiam evoluir para dengue grave após a internação por meio de modelos lineares generalizados (GLM). Para isso os autores criaram dois modelos um que englobava fatores demográficos, clínico e laboratorial e outro para áreas de recursos limitados, sem exames de laboratório. Ambos modelos obtiveram uma especificidade de 29 e 27% com sensibilidade de 90%. Apesar da baixa especificidade, o uso desse modelo possibilitou uma redução de 19% nas hospitalizações desnecessárias (CARRASCO *et al.*, 2014).

Utilizando outra abordagem que incluía redes neurais não-supervisionadas (SOM) combinado com análise de cluster, que FAISAL *et al.*, avaliaram fatores de risco de gravidade em 195 pacientes hospitalizados com dengue a partir do dia da defervescência utilizando provas de função hepáticas e dados hematológicos como contagem de plaquetas e medida de hematócrito. Os clusters encontrados foram divididos em duas categorias: grupos de baixo risco e grupos de alto risco. Grupos de alto risco são aqueles pacientes com dengue que contêm, pelo menos, dois critérios de alto risco como contagem de plaquetas $\leq 40.000/\text{mm}^3$, hematócrito com um aumento maior ou igual a 25% e um aumento de cinco vezes na dosagem das transaminases, enquanto baixo risco são aqueles que não apresentaram pelo menos dois critérios de baixo risco (FAISAL, TAIB, AND IBRAHIM, 2010). Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisa, uma combinação de redes neurais não-supervisionadas ou mapa de auto-organização (SOM do inglês Self-Organizing Map) e redes neurais supervisionadas como as redes neurais multicamadas *feed-forward* (MFNN do inglês *Multilayer Feed-forward Neural Network*) foi aplicada em dados de características clínicas e parâmetros de análise de impedância bioelétrica (BIA), no intuito de desenvolver uma técnica inteligente não invasiva para prever o risco em pacientes com dengue. O SOM foi utilizado para definir os indicadores

de risco em duas etapas, uma utilizando os resultados do trabalho anteriormente descrito acima e outro, um mapa foi construído apenas com as variáveis clínicas e dados de bioimpedância; enquanto que a MFNN foi utilizada para a construção do modelo de predição. Em 210 pacientes com variáveis clínicas, laboratoriais e dados de bioimpedância previamente selecionados como bons preditores através de sua correlação com o dia da defervescência e posteriormente pelo SOM, obteve-se uma rede de classificação construída com 70% de acurácia. No entanto, os autores sugerem investigações futuras, a fim de aumentar a precisão de previsão do sistema empregando diferentes algoritmos de rede neural como a incorporação de lógica fuzzy por exemplo (IBRAHIM *et al.*, 2010).

Em outro trabalho considerando apenas uma rede *multilayer feed-forward* Faisal *et al.*, construiu um sistema classificador de risco em pacientes com dengue utilizando apenas dados clínicos e de bioimpedância coletados no período da defervescência. O melhor modelo incluiu uma rede com nove preditores pré-selecionados por regressão logística. Empregando esses preditores, obtiveram uma acurácia de 75%. Apesar desse sistema ter mostrado resultados promissores para ajudar os médicos a classificar o nível de risco em pacientes com dengue, os autores destacam a necessidade de futuras investigações, a fim de melhorar o sistema precisão o que poderia ser conseguidos empregando uma modelagem neuro-fuzzy adaptativa (FAISAL, TAIB, AND IBRAHIM, 2012).

Ao avaliar os resultados desses estudos nota-se que apesar dos esforços em selecionar preditores de gravidade de dengue e fatores que diferenciam dengue de outras doenças febris, a precisão dos sistemas desenvolvidos assim como os resultados dos modelos aplicados para selecionar os preditores ainda não são muito satisfatórios para serem utilizados na prática para doenças potencialmente fatais, como a dengue.

Além disso, é necessário ressaltar que grande parte desses trabalhos utilizam apenas a classificação proposta pela OMS em 1997 como referência, ou criam sua própria classificação (alto risco e baixo risco) para a construção desses modelos, se desviando da proposta de uniformização da classificação clínica de dengue que foi uma das diretrizes da classificação de 2009.

No Brasil, a nova classificação foi adotada como referência a partir de janeiro de 2014 e mesmo com implementação, ainda prevalece a dificuldade na predição dos casos

graves e na conduta correta dos pacientes (MACEDO *et al.*, 2014). HADINEGORO (2012) destaca que a experiência clínica da dengue sugere que a doença apresenta-se como um espectro de doença, em vez de nítidas fases e que cada região endêmica apresenta suas variações em virtude das características populacionais, o que leva a crer na necessidade da exploração e identificação padrão clínico da doença em áreas hiperendêmicas como o município do Rio de Janeiro, no entanto se apoiando em um guia comum como a classificação da OMS.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram disponibilizados pelo Laboratório de Doenças Febris Agudas do Instituto Nacional de Infectologia INI/FIOCRUZ. Os dados coletados envolvem 1.136 casos, composto por pacientes com suspeita de dengue e atendidos no ambulatório do hospital do INI em três centros de cuidados pediátricos terciários. Portanto, o banco de dados é basicamente composto de dados ambulatoriais de adultos e dados hospitalares de crianças internadas com suspeita de dengue grave. Esses casos foram reportados ao Laboratório de Doenças Febris Agudas (DFA) do INI/FIOCRUZ, centro de referência no atendimento de doenças febris no Rio de Janeiro, entre os anos de 2007 e 2013.

O questionário utilizado para coletar dados clínicos, sorológicos e demográficos do paciente no DFA, compreende 288 variáveis separadas em quadros (Anexo 1), de acordo com os tipos de observações consideradas. Destas, 99 variáveis foram selecionadas para este estudo. As variáveis selecionadas caracterizam a clínica, alguns exames laboratoriais específicos (RT-PCR, IgM, IgG, Ns1) e não específicos (hematócrito, plaqueta e leucometria), além das variáveis de identificação do paciente, foram selecionadas para esse estudo. As características clínicas que compunham as variáveis categóricas foram classificadas como “presente”, “ausente” e “sem informação (SI) ou “não se aplica” (NA) e são codificadas por 1, 2 e 3, respectivamente.

As unidades das variáveis contínuas e alguns critérios utilizados para categorizar algumas variáveis estão descritas entre parênteses. As variáveis consideradas para esse estudo foram selecionadas dos seguintes quadros:

- Identificação: código do paciente (id), nome, data do primeiro atendimento, sexo (feminino-1 e 0-masculino), idade (anos) e data de nascimento;
- História clínica: datas do término da febre e do início do quadro, data da consulta, cefaleia, dor retroorbitária, prostração, mialgia, artralgia, paladar alterado (gosto metálico, amargo), anorexia, vômitos, dor abdominal, diarreia, dispneia, tosse e/ou coriza, história de hipotensão, tonteira, sonolência e irritabilidade, sintomas neurológicos (alteração do comportamento e/ou nervo craniano, paresia da sensibilidade, perda da

sensibilidade/hiperestrita, meningite), exantema, prurido, sangramento e petéquias;

- Exame físico: dispneia (batimento de asa do nariz, esforço respiratório, retração intercostal), desidratação, palidez cutaneomucosa, icterícia, cianose, eritema (rubor, vasodilatação), sono/confusão mental/coma, agitação ou irritabilidade (choro persistente), sinais de irritação meníngea, alteração da cavofaringe, sangramento, adenomegalia, exantema, petéquias/equimoses, ausculta pulmonar alterada, sinais de derrame pleural (diminuição do murmúrio e do frêmito tóraco-vocal), sinais de derrame pericárdico (abafamento de bulhas, turgência jugular, alterações de Rx do tórax, ECG e ou ecocardiograma alterado), abdome dolorido a palpação, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite (distensão abdominal, maciez do decúbito), edemas;
- Sinais de alarme: Agitação/irritabilidade, sono/confusão mental, vômitos persistentes, lipotimia/hipotensão postural, oligúria, hipotermia/queda súbita de temperatura, desconforto respiratório, dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes (hematêmese, melena, metrorragia), aumento do hematócrito (elevação do hematócrito em paciente sem condições de hidratação oral (TRO) ou em vigência de TRO), queda brusca das plaquetas (plaquetometria $<50.000/\text{mm}^3$);
- Sinais de choque: hipotensão arterial, pulso rápido e fino, pressão arterial (PA) convergente, enchimento capilar (>2 seg/PCP alterado), extremidades frias/cianose, redução da diurese;
- Complicações: insuficiência respiratória, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, coagulação intravascular disseminada (CIVD), insuficiência hepática, falência múltipla de órgãos, recrudescência da febre, infecção secundária, hipertensão/hipervolemia;
- Hemograma: hematócrito (%), leucometria ($/\text{mm}^3$), plaquetas ($/\text{mm}^3$);
- Bioquímica: transaminase glutâmico-oxalacética-TGO (até 40 UK), transaminase glutâmico pirúvica-TGP (até 50 UK);
- Avaliação complementar: uso de aminos, uso de inotrópico, uso de diurético, suporte ventilatório, uso de coloide, diálise peritoneal,

hemodiálise, drenagem de líquido extravascular, transfusão de hemoderivados, valor de hidratação venosa (ml/dia);

- Virologia: IgM (pos/neg), IgG (pos/neg), Ns1(pos/neg), RT-PCR (dengue tipo 1, 2, 3 e 4);
- Diagnóstico Final:
 - Classificação OMS (2009): 0-dengue sem e 1-com sinais de alarme, 2-dengue grave;
 - Classificação OMS (1997): 0-dengue clássica, 1-dengue com complicações, 2-Febre do Dengue Hemorrágico (FDH), 3-Síndrome do Choque da Dengue (SCD);

Os dados dos pacientes foram obtidos dos prontuários do hospital ou diretamente nos ambulatórios, os quais foram preenchidos por médicos dos centros e revistos por especialistas do DFA.

Em todas as etapas de análise essas variáveis foram avaliadas, excluídas ou não, de acordo com os seguintes critérios:

- Variáveis com número de linhas em branco ou sem informação (SI) igual ou superior a 5% do total foram excluídas;
- Variáveis com baixa variabilidade como por exemplo, todos os pacientes apresentaram apenas uma categoria foram excluídas.
- Algumas variáveis apresentavam a opção “Não se aplica” (NA) no campo de preenchimento, portanto variáveis que apresentavam uma predominância igual ou acima de 5% dessa categoria também foram excluídas do estudo;
- Foram selecionadas apenas as informações referentes à primeira consulta do paciente, não levando em consideração a evolução do quadro. Algumas exceções são as variáveis de diagnóstico específico que inclui todos resultados avaliados retrospectivamente para definição de caso positivo utilizando principalmente o RT-PCR e todas amostras de IgM para avaliar a soroconversão.

Para um melhor aproveitamento da informação algumas variáveis foram utilizadas para construir uma única variável. Dentre essas estão a variável “*dias*” (dias após o início dos sintomas) que utilizou das datas do início do quadro e a data do término da febre; “*resultado*” (positivo ou negativo) que considerava um caso como sendo confirmado para

dengue se houvesse resultado positivo para o RT-PCR, IgM e IgG positivo (apenas se houvesse soroconversão, ou seja, era positivo em duas amostras com intervalo maior que 3 dias entre elas ou negativo na primeira e positivo na segunda) e Ns1 positivo. O caso só era considerado negativo se fosse negativo em todas as técnicas e não apresentava soroconversão. É necessário ressaltar que, embora as variáveis de diagnóstico específico tenham sido selecionadas, elas só foram utilizadas a nível de comparação e não entraram no modelo.

Outra variável criada foi o acúmulo de fluidos nas cavidades do inglês “*fluid accumulation*”, indicando quais pacientes tiveram extravasamento de líquido. Esta variável foi criada com a junção das variáveis ascite, derrame pleural e derrame pericárdico, as quais tiveram confirmação por exames de imagem (RX, Ecocardiograma alterado etc.), porém, só foi utilizada na etapa de avaliação e comparação das classificações propostas pela OMS, assim como as variáveis da avaliação complementar que indicam tratamento como aminas, inotrópico etc. e foram utilizadas para construir a variável “*intervenção*” (Quadro X.b, anexo 1); e as variáveis do quadro sinais de choque (quadro VII, anexo 1) que foram utilizadas para criar a variável “*choque*”. Choque foi considerado em pacientes com a presença de pelo menos dois dos sinais clínicos de hipoperfusão (por exemplo, diminuição do enchimento capilar, pele fria e úmida, pulso rápido e fraco), associada ou não à pressão de pulso ≤ 20 mm de Hg ou hipotensão para a idade (pressão sistólica de <80 mm de Hg para aquelas <5 anos de idade e <90 mm de Hg para aquelas ≥ 5 anos de idade).

Para melhor aproveitamento, as variáveis de insuficiência foram utilizadas para construir as variáveis “*insuficiência cardiorespiratória*” e “*insuficiência renal-hepática*”/ no entanto, não houve melhora no seu preenchimento e ambas foram excluídas de acordo com o primeiro critério de exclusão enumerado acima.

É importante ressaltar, que todas as variáveis selecionadas para construção da rede SOM foram normalizadas.

A inclusão e a pré-seleção das variáveis podem ser resumidas no fluxograma a seguir.

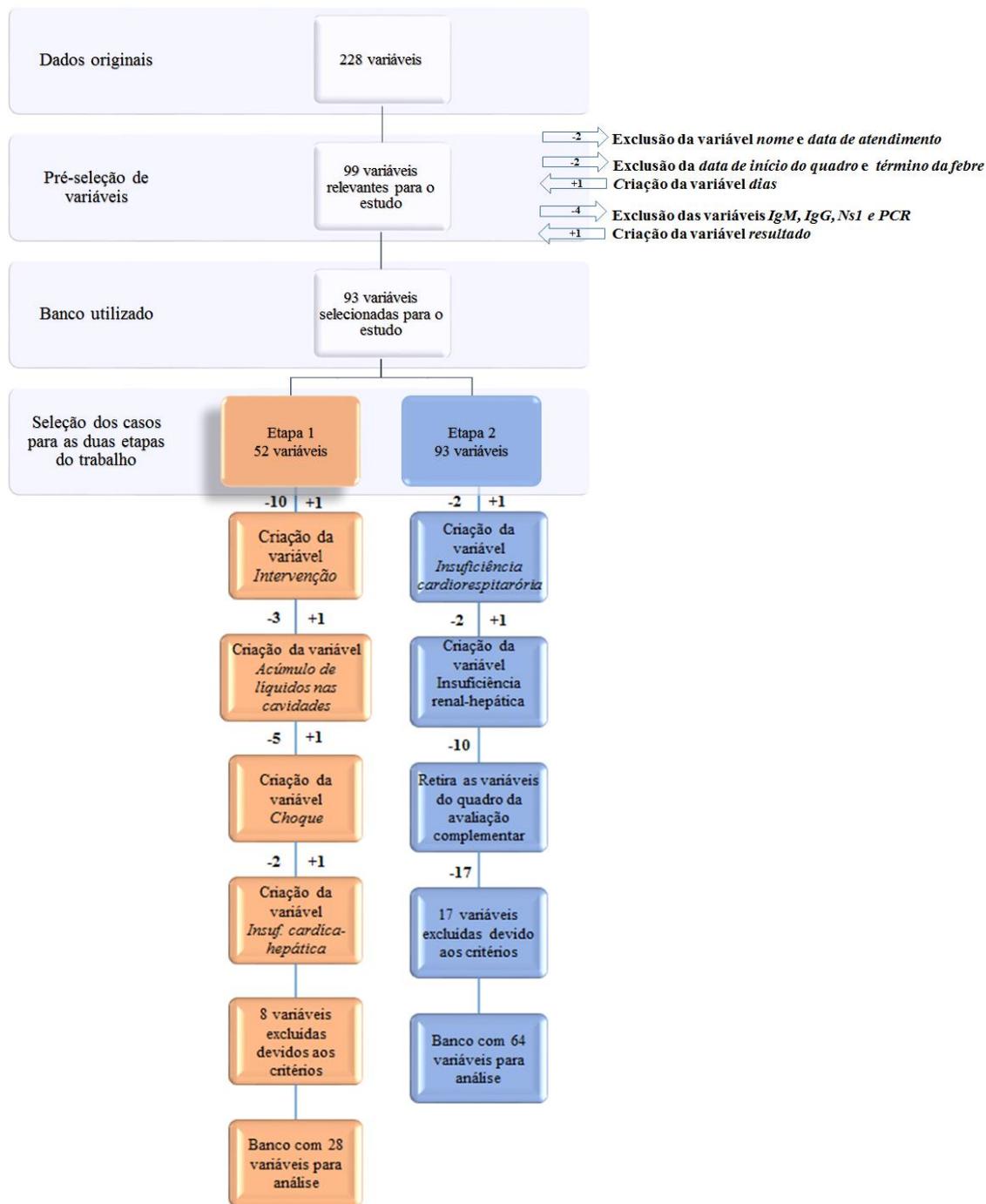


Figura 24. Fluxograma da metodologia utilizada para a pré-seleção das variáveis. As cores diferenciam as etapas 1 ou comparação das classificações da OMS e etapa 2 ou construção de modelos de previsão.

5.1. Comparação das classificações propostas pela OMS.

Como primeira etapa desse projeto, as classificações propostas pela OMS foram avaliadas quanto sua capacidade de identificar casos graves de dengue em crianças internadas em centros de atenção terciária no Rio de Janeiro. A metodologia utilizada nessa análise está descrita nos tópicos a seguir.

Banco de dados

O banco de dados para essa etapa do estudo incluiu dados dos prontuários médicos de três centros de atenção terciária que, juntamente com Laboratório de Doenças Febris Agudas (DFA/INI), participaram do estudo multicêntrico que visava avaliar os perfis clínicos de dengue em crianças internadas. Um mesmo protocolo com variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foi desenvolvido e aplicado nesses centros no entanto, para esse estudo, foram consideradas apenas as variáveis clínicas necessárias para a classificação dos casos, de acordo com os dois esquemas de classificação propostos pela OMS em 1997 e 2009, variáveis laboratoriais como as medidas diárias de contagem de plaquetas e hematócrito, as variáveis laboratoriais específicas como os testes de RT-PCR, IgM, IgG e Ns1 e informações da terapêutica utilizada como hidratação venosa, uso de amins etc. Todos os casos foram reportados para o laboratório DFA/INI e foram retrospectivamente revisados por especialistas, para garantir a consistência dos dados e classificar os casos de acordo os esquemas de classificações supracitados.

Critério de seleção

Os critérios de inclusão foram crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos de idade que foram admitidos durante as epidemias de dengue de 2007/2008 e 2010/2011 a 1 dos 3 hospitais de referência pediátrica no Rio de Janeiro. Os critérios de exclusão foram os pacientes sem dados do protocolo completo e sem confirmação laboratorial-dengue.

Definição de caso

Casos de dengue foram classificados como grave se foram óbitos ou apresentaram dengue hemorrágica de grau III ou IV (DSS) pelo sistema tradicional (1997), ou dengue grave, pela classificação revisada (OMS 2009).

Os casos foram considerados como confirmados laboratorialmente se foram positivos para: i) detecção de RNA do DENV pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou ii) positivo para IgM para dengue cinco dias após o início da infecção com soroconversão ou iii) a detecção da proteína Ns1 no sangue.

O padrão de referência para gravidade considerou como os pacientes que tiveram “*intervenção*” aqueles que precisaram de suporte ou intervenções clínicas terapêuticas na Unidade de tratamento intensivo (UTI). Intervenções na UTI são caracterizadas por: reposição volêmica de cristaloides isotônicos e/ou soluções coloides, entre 5-10 ml / kg ou mais de 1 a 2 horas, ou a utilização de aminas vasoativas e suporte ventilatório. Os pacientes que receberam menos de 5 ml/kg em 2 ou 4 horas e não tinham outros tipos de suporte, foram classificados como não grave e que não tiveram “*intervenção*”.

Análise

Foram selecionados todos os casos com suspeita de dengue grave admitidos nos centros durante o período estudado. Destes, apenas os pacientes que apresentaram o protocolo totalmente preenchido e resultado positivo para dengue foram considerados para o estudo. Foi realizado um estudo descritivo desses casos, através da análise das medidas de tendência central, bem como da distribuição de frequência para as categorias das variáveis descritoras das características e do perfil clínico de cada paciente. Esta etapa de pré-processamento dos dados ou análise exploratória foi processada no pacote estatístico R (R Core Team, 2014).

As classificações (tradicional e revisada) foram analisadas quanto a sua eficácia na discriminação dos casos de dengue grave. Para isso, foram calculadas a sensibilidade e especificidade das classificações para a detecção de casos graves de acordo com a sua intervenção clínica terapêutica.

Todos os procedimentos realizados estão resumidos no fluxograma a seguir.

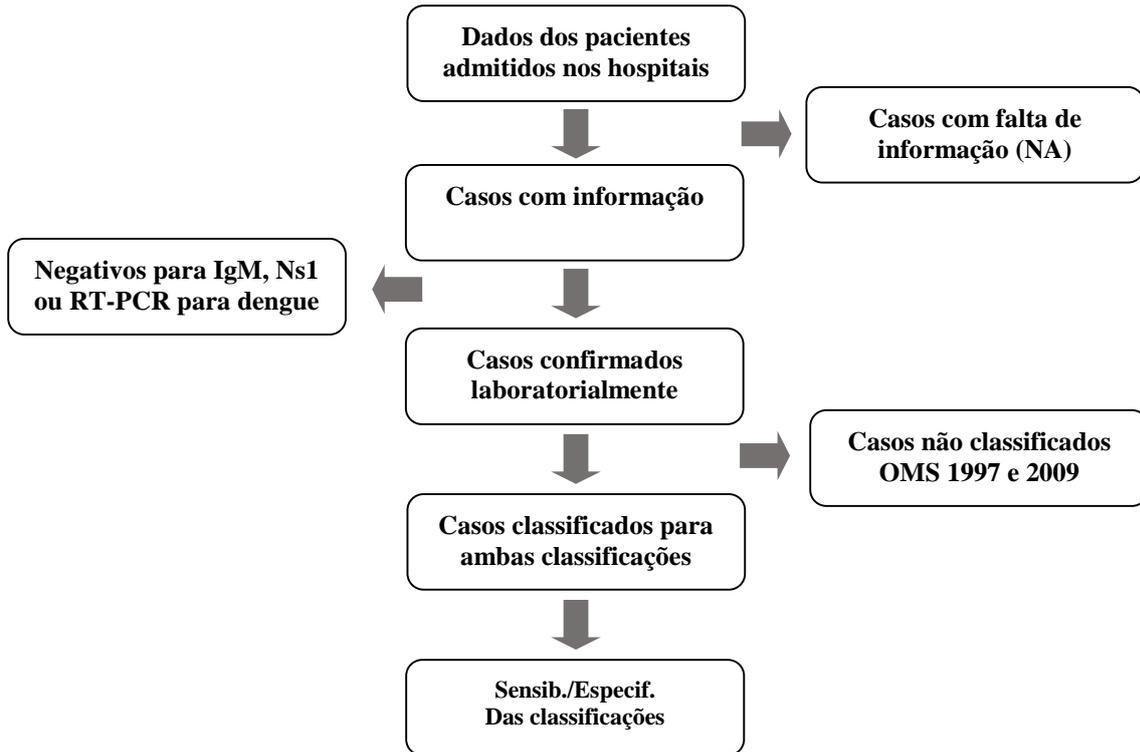


Figura 25. Fluxograma dos métodos de análise utilizados na primeira etapa.

5.2. Avaliação dos padrões clínicos naturais e construção dos modelos preditivos.

A segunda etapa deste projeto concentra-se no estudo do reconhecimento dos padrões clínicos naturais encontrados em pacientes suspeitos de dengue e sua comparação com a classificação adotada. A metodologia utilizada está descrita a seguir.

Banco de dados

Os dados utilizados nesta etapa incluíram casos suspeitos de dengue reportados ao Laboratório de Doenças Febris Agudas (DFA\INI\FIOCRUZ) entre 2007-2013, e até mesmo os casos considerados na etapa anterior. Sessenta e quatro variáveis clínico-laboratoriais foram pré-selecionadas de acordo os critérios descritos nas páginas 64 e 65. Dois terços desses dados foram utilizados para a construção dos modelos (banco de treino) e um terço para o banco teste. Os dados em cada banco foram balanceados quanto

à idade (≤ 15 e > 15 anos). Após a etapa de pré-seleção de variáveis, 8 variáveis foram excluídas por falta de dados.

Seleção de Variáveis

Técnicas como a Análise Fatorial Mista, que explora tanto as variáveis contínuas como as variáveis categóricas, e de Análise de Agrupamento ou Análise de Cluster do tipo hierárquico, conforme descritos nos itens 3.3 e 3.4, foram aplicadas para se obter o melhor conjunto de descritores. O uso dos pacotes *Factominer* e *stats* do programa estatístico R, possibilitou a inclusão dessas variáveis categóricas e contínuas em uma mesma análise através da função FAMD (Factor Analysis for Mixed Data). Visou-se a redução das informações redundantes que poderiam estar contidas nas 64 variáveis pré-selecionadas e utilizadas para esta etapa da análise. Para isso, os dados de entrada para a análise de cluster foram as coordenadas principais geradas pela técnica de Análise Fatorial, correspondendo a 80% da variabilidade total dos dados.

Os grupos resultantes da Análise de Cluster foram avaliados quanto à sua consistência por índices de similaridade. Os índices Davies-Boulding e Silhueta foram considerados para definir o melhor número de clusters, utilizando o pacote *NbClust* do programa estatístico R. Para cada cluster foi calculado um centroide, e todas variáveis para o modelo foram selecionadas de acordo com a distância Euclidiana entre cada uma delas do centroide de cada grupo, ou seja, optou-se pela variável mais próxima do centroide e a mais distante do centroide. Nos grupos em que apenas uma variável estava presente ou as variáveis estavam muito próximas, foi selecionada apenas uma variável.

Análise

Para identificação de padrões ou grupos naturais, as variáveis selecionadas foram utilizadas na construção de uma rede neural não-supervisionada, conhecido como SOM (do inglês *self-organizing maps*) como descrito no item 3.5.1. A rede SOM foi processada em ambiente MATLAB (Mathwork, v. 8, EUA), através do pacote *Somtoolbox* (<http://www.cis.hut.fi/projects/somtoolbox/>). Para este estudo a taxa de aprendizado utilizada foi de 0,5 e a função de vizinhança foi a gaussiana com raio de 0,5, ambas convergem iterativamente. Após o treinamento da rede, esses neurônios podem ser representados em uma matriz denominada matriz-U (do inglês Unified distance matrix

method). Essa matriz pode ser representada em duas ou três dimensões, sendo que em três dimensões, os vales representam a proximidades entres as unidades e os picos representam as unidades que mais se distanciaram das demais. As tonalidades das cores indicam a proximidade das unidades sendo que mais próximo da cor vermelha maior distância e quanto mais próxima da cor azul menor distância.

O algoritmo de partição k-médias, descrito por Macqueen (1967) foi utilizado para agrupar os neurônios de acordo com as similaridades entre eles, possibilitando a visualização de grupos. A avaliação do número ótimo de *clusters* também foi baseada nos índices de Davies-Boulding e Silhueta. Após a definição dos grupos, modelos multinomiais foram construídos para cada grupo. Algoritmos genéticos foram utilizados como técnica de otimização para obtenção dos melhores modelos para cada grupo. É necessário ressaltar que as mesmas variáveis selecionadas pelo algoritmo genético no conjunto de treinamento para construir os modelos em cada grupo, foram mantidas em cada conjunto teste correspondente.

Para testar esses modelos, cada dado do banco teste, contendo o mesmo conjunto de variáveis selecionadas, foi primeiramente alocado a um dos neurônios da rede neural SOM usando distância euclidiana, o que permitiu, a seguir, a definição do grupo do algoritmo K-médias cada paciente era pertencente. A seguir, usando os modelos multinomiais estimados para cada grupo, procedeu-se a classificação final do paciente. A acurácia global, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das categorias dos modelos foram calculadas em uma matriz de confusão. O grau de concordância entre a classificação dada pelo o modelo e a classificação dada pelo especialista é dado pelo índice Kappa. Esses procedimentos podem ser melhor resumidos no fluxograma a seguir.

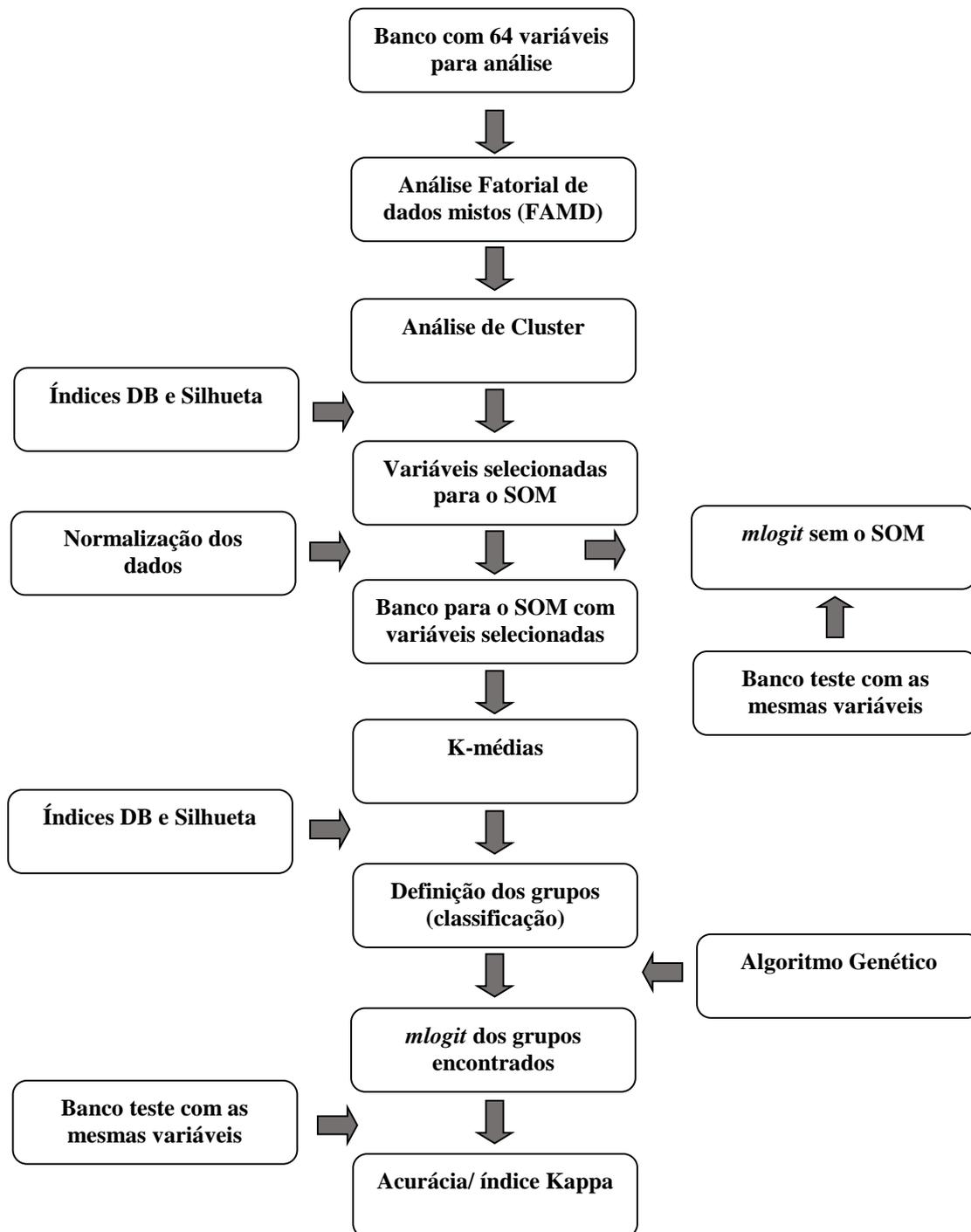


Figura 26. Fluxograma dos métodos de análise utilizados na segunda etapa.

5.3.Aspetos éticos

O estudo atendeu às diretrizes éticas em pesquisa envolvendo seres humanos (Portaria CNS no 466/12), tendo sido emitido um adendo do então projeto "Detecção de formas não usuais de dengue a partir da vigilância das síndromes febris agudas", com registro prévio no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia (INI) de número CAAE: 0026.0.009.000-07 para o uso do banco de dados de Vigilância-Saúde do Laboratório de Doenças Febris Agudas (DFA) do Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ).

6 RESULTADOS

O resultado está organizado por etapas, sendo a primeira etapa a comparação entre as classificações clínicas da dengue propostas pela OMS em 1997 e 2009, e a segunda etapa o desenvolvimento de modelos de classificação envolvendo uma etapa preliminar com a aplicação da rede neural SOM, seguido de um modelo multinomial no intuito de criar uma ferramenta computacional de auxílio aos clínicos na classificação de dengue.

6.1 Primeira etapa: comparação das classificações propostas pela OMS.

Durante as epidemias de 2007/2008 e 2010/2011, em um estudo multicêntrico realizado em cooperação entre o Laboratório de Doenças Febris (DFA) do Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ) e três hospitais de referência em atendimento pediátrico, houve 604 admissões de casos suspeito de dengue. Destes, 450 pacientes tiveram conjunto completo de dados clínicos e laboratoriais e 267 (59,3%) tiveram dengue confirmado em laboratório. Dos 267 casos confirmados laboratorialmente, todos apresentaram IgM positivo, 28 foram confirmados por RT-RT-PCR, e 20 casos foram positivos para NS1, como mostrado no fluxograma a seguir.

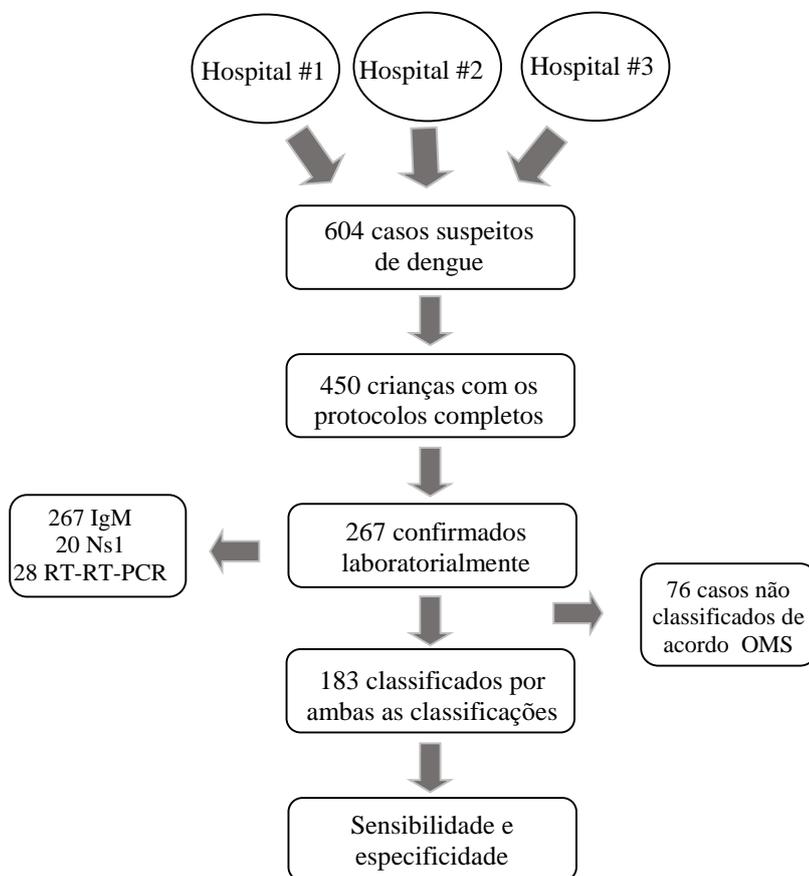


Figura 27. Fluxograma de análise.

De acordo com a nova classificação, 18 (6,7%) das crianças com dengue confirmada laboratorialmente foram classificadas como dengue sem sinais de alarme (DSSA), 142 (53,2%) como dengue com sinais de alarme (DCSA), e 107 (40,1%) como tendo dengue grave (DG). De acordo com a classificação tradicional, 26 (9,7%) das 267 crianças foram classificadas como dengue clássico (DC), 119 (44,6%) como dengue hemorrágica (FDH), 46 (17,2%) como Síndrome do Choque da Dengue (SCD), e 76 (28,5%) não puderam ser classificadas (Tabela 2). A idade das crianças variou de 0 a 18 anos, com uma idade média de 8 anos (intervalo interquartil: 6-11), com uma proporção ligeiramente maior de meninas (52,4%, 140/267) do que os meninos (47,6%, 127 / 267).

Oito casos foram fatais (3%), os quais desenvolveram a dengue grave, de acordo com a nova classificação. A classificação tradicional classificou 6 dos 8 casos fatais (75%) como SCD e 1 caso (12,5%) como dengue hemorrágica, devido a complicações hemorrágicas. Um caso fatal de choque, sem manifestações hemorrágicas não pôde ser classificado em qualquer categoria específica (Tabela 2). A duração média de internação foi de 4 dias (intervalo interquartil: 2-6 dias), com um máximo de 21 dias. Todos os óbitos ocorreram nos primeiros 6 dias de doença (Tabela 2). Em termos de dias após o início da febre, os pacientes foram hospitalizados no quinto dia, o que corresponde ao período defervescência.

Dos 267 casos estudados, 76 (28,4%) receberam intervenções e foram internados na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Cinquenta e oito desses 76 casos (76,3%) necessitaram de acompanhamento contínuo devido à instabilidade hemodinâmica apesar de terem recebido hidratação intravenosa anterior à internação. As recomendações das Diretrizes Internacionais para Gestão de Sepse Grave foram os critérios utilizados por pediatras para decidir sobre o tipo de intervenções na UTI.

A nova classificação classificou 97,5% dos pacientes que necessitaram de intervenções na UTI como graves (67/76), enquanto a classificação tradicional classificou 50% (38/76) dos casos como SCD. Todos os casos fatais receberam intervenções na UTI (Tabela 2).

Os sinais e sintomas que foram mais frequentes nos pacientes incluídos neste estudo são apresentados na Tabela 3. Nenhuma alteração do sistema nervoso central ou disfunção renal foi observada entre os pacientes estudados. De acordo com a nova classificação, as apresentações clínicas que definiram os casos graves foram choque (56%, 60/107), desconforto respiratório (47,6%, 51/107), disfunção hepática e cardíaca (12,1%, 13/107), e hemorragia (21,5%, 23/107) (Tabela 2). Dos 107 casos graves, 45,8% (49/107) tiveram mais de uma manifestação grave. Entre os pacientes com manifestações individuais graves, 17,7% (19/107) tiveram choque isolado, 12,1% (13/107) tinham isolado desconforto respiratório, e 0,93% (1/107) tinham apenas hemorragia (dados não mostrados). Todos os casos de disfunção orgânica e 87,5% (7/8) de mortes foram associados ao choque (Tabela 2 e 3).

Tabela 2. Distribuição das classificações e características dos casos.

	Tradicional				Revisada			
	N	DC [#]	FHD [×]	SCD [†]	NC ⁺	DSSA [*]	DCSA	DG
Casos confirmados	450							
(%)	267	26	119	46	76	18	142	107
	(100)	(9,7)	(44,6)	(17,2)	(28,5)	(6,7)	(53,2)	(40,1)
Idade[#] (anos)								
Máximo	18	15	14	14	18	16	18	15
Mediana	8	9,5	8	8	8	9	9	8
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0
Sex[#]								
Feminino	140	16	65	26	33	8	75	57
Masculino	127	10	54	20	43	10	67	50
Dias de hospitalização[#]								
Máximo	21	6	20	21	17	6	12	21
Mediana	4	4	4	4	3	3	4	5
Mínimo	1	1	1	1	1	2	1	1
Dias após o início dos sintomas								
Máximo	13	9	11	10	13	11	11	13
Mediana	5	4	5	5	5	5	5	4
Mínimo	0	1	0	2	0	1	0	0
Hidratação prévia								
Sim	191	16	82	41	52	10	98	83
Não	76	10	37	5	24	8	44	24
Óbito[#]	8	-	1	6	1	-	-	8
UTI[‡]	76	-	24	38	14	-	9	67

#Dengue Clássico, × febre hemorrágica da dengue, †síndrome do choque da dengue, *sinais de alarme, +não classificados, ‡unidade de tratamento intensivo.

Tabela 3. Características clínicas de acordo com as classificações propostas pela OMS em 1997 e em 2009.

Características Clínicas	Tradicional				Revisada			
	N	DC#	FHD×	SCD†	NC¬	DSSA*	DCSA	DG
	N	26	119	46	76	18	142	107
	(%)	(9,7)	(44,6)	(17,2)	(28,5)	(6,7)	(53,2)	(40,1)
Queda brusca de plaquetas‡	238	12	114	45	67	8	127	103
	(89,1)	(46,1)	(95,8)	(97,8)	(88,1)	(44,4)	(89,4)	(96,3)
Dor abdominal	189	13	93	37	46	7	92	90
	(70,7)	(50)	(78,1)	(80,4)	(60,5)	(38,8)	(64,8)	(84,1)
Acúmulo de líquido nas cavidades	176	-	98	44	34	-	83	93
	(66)		(82,3)	(95,6)	(44,7)		(58,4)	(87)
Hematócrito ≥ 20%	143	-	68	31	44	-	79	64
	(53,5)		(57,1)	(67,4)	(57,9)		(55,6)	(60)
Sangramento nas mucosas	137	12	77	36	12	1	60	76
	(51,3)	(46,1)	(64,7)	(78,3)	(15,8)	(5,5)	(42,2)	(73,5)
Palidez	107	9	41	30	27	3	44	60
	(40)	(34,6)	(34,4)	(65,2)	(37)	(16,6)	(30,9)	(71)
Cutaneomucosa Desidratação	98	4	45	23	26	5	42	51
	(36,7)	(15,4)	(37,8)	(50)	(35,5)	(27,7)	(29,6)	(47,6)
Hepatomegalia	79	3	40	17	19	-	40	39
	(29,6)	(5,5)	(33,6)	(37)	(25)		(28,2)	(36,4)
Eritema	75	3	35	19	18	4	34	37
	(28)	(11,5)	(29,4)	(41,3)	(23,7)	(22,2)	(23,9)	(34,6)
Choque	60	-	-	46	14	-	-	60
	(22,5)			(100)	(18,4)			(56)
Desconforto respiratório	52	-	17	23	12	-	1	51
	(19,5)		(14,3)	(50)	(15,8)		(0,7)	(47,6)
Letargia	45	1	10	28	6	-	6	39
	(16,7)	(3,8)	(8,4)	(60,8)	(7,9)		(4,2)	(36,4)
Vômito Persistente	40	2	15	8	15	-	26	14
	(15,0)	(7,7)	(13)	(17,4)	(19)		(18,3)	(13)
Gastrointestinal and/or vaginal hemorrhage	36	-	25	11	-	-	16	20
	(13,5)		(21)	(24)			(11,3)	(18,7)
Inquietação	29	-	10	11	8	-	12	17
	(10,9)		(8,4)	(24)	(10,5)		(8,5)	(15,8)
Sangramento grave +	23	-	10	13	-	-	-	23
	(8,6)		(6,7)	(28,3)				(21,5)
Disfunção hepática e/ou cardíaca	13	-	-	13	-	-	-	13
	(4,9)			(28,3)				(12,1)
Coagulação intravascular disseminada	8	-	-	8	-	-	-	8
	(3)			(17,4)				(7,5)
Falência Múltipla de órgãos	6	-	-	6	-	-	-	6
	(2,2)			(13)				(5,6)

#dengue clássico, × febre hemorrágica da dengue, †síndrome do choque da dengue, ¬não-classificados, *sinais de alarme, ‡ contagem de plaquetas <50,000/mm³, +requeriam transfusão de hemoderivados.

Setenta e seis (28,5%) pacientes não puderam ser classificados de acordo com o esquema tradicional. Eles não cumpriram todos os critérios para serem classificados como dengue hemorrágica ou DSS, pois não apresentaram evidência de extravasamento de

plasma associado com sangramentos ou redução de plaquetas (Tabela 3). No entanto, 18,4% (14/76) destes pacientes apresentavam choque e 44,7% (34/76) apresentaram evidência clínica de acúmulo de líquido.

Embora estes 76 casos não puderam ser classificados em nenhuma das categorias do esquema tradicional, eles foram classificados pela nova classificação. Esses pacientes tiveram a maior frequência de sinais de alarme, incluindo diminuição da contagem de plaquetas (88,1%), dor abdominal (60,5%), um aumento de 20% na concentração de hematócrito (57,9%), evidências de acúmulo de líquidos em cavidades (44,7%), hepatomegalia (25%), vômito persistente (19%). No total, 65,8% (50/76) dos casos que não puderam ser classificados com o esquema tradicional foram classificados como dengue com sinais de alarme, 25% (19/76) como dengue grave, e 9,2% (7/76) como dengue sem sinais de alarme (dados não mostrados).

Os casos que não puderam ser classificados pelo esquema tradicional foram excluídos da análise de sensibilidade e especificidade quanto à sua capacidade de classificar os casos graves (DG/SCD). Analisando os 183 casos restantes, a nova classificação demonstrou uma sensibilidade de 86,8% e especificidade de 73,0%, enquanto que a tradicional mostrou sensibilidade e especificidade de 62,3% e 93,4%, respectivamente. As sensibilidades e especificidades de ambos os esquemas de classificação foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Esta diferença significativa também foi observada para os valores preditivos positivos e negativos (Tabela 4).

Tabela 4. Diferença entre as sensibilidades, especificidades, valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN) entre a classificação tradicional e revisada.

Sensibilidade		<i>p</i> valor (IQ ^{95%})	Especificidade		<i>p</i> valor (IQ ^{95%})
Tradicional	Revisada		Tradicional	Revisada	
62,3%	86,8%	<0,001 (0,12–0,31)	93,4%	73,0%	<0,001 (0,13–0,28)

VPP*		VPN+		
Tradicional	Revisada	Tradicional	Revisada	
82,6%	61,6%	83,2%	91,7%	0,008 (0,85–0,95)

*Valor Preditivo Positivo +Valor Preditivo Negativo; ^{95%}Intervalo de Confiança

Todos esses resultados estão melhor elucidados no artigo publicado na revista *Plos One* no anexo IV.

6.2 Segunda etapa: desenvolvimento de modelos de classificação

6.2.1 Resultados da seleção de variáveis

Um conjunto de treinamento composto por 908 (80%) pacientes e um conjunto teste composto por 228 (20%) pacientes foram selecionados de forma aleatória de um banco de dados com 1.136 pacientes previamente balanceados quanto à idade e com 64 variáveis pré-selecionadas.

Esse conjunto de variáveis era composto por 55 variáveis categóricas e 7 variáveis contínuas. As variáveis categóricas incluem sexo (*sex*); um conjunto de variáveis da história clínica do paciente que são cefaleia (*cef*), dor retroorbitária (*doret*), prostração (*prosthist*), mialgia (*mial*), artralgia (*atral*), náusea (*nauhist*), alteração do paladar (*palalthist*), anorexia (*anorehist*), vômitos (*vomhist*), dor abdominal (*dorabhist*), dispneia (*disphist*), tosse ou coriza (*tosshist*), hipotensão (*hipothist*), tonteira (*tonthist*), sonolência/irritabilidade (*sono2hist*), sintomas neurológicos (*sintneu*), exantema (*exanthist*), prurido (*pruhist*), sangramentos (*sangtos*), petéquias (*pethist*), disúria (*disuhist*); variáveis dos sinais e sintomas descritos no exame físico que são a dispneia (*dispef*), prova do laço (*laco*), desidratação (*desid*), palidez cutâneo-mucosa (*pcum*),

eritema/vasodilatação (*erit*), adenomegalia (*aden*), exantema (*exan*), petéquias/equimoses (*pet*), edemas (*edem*), abdômen dolorido à apalpação (*abdolp*), ascite (*asc*), derrame pleural (*pleu*), alteração de cavorofaringe (*cavo*), sangramento (*sang*), ausculta pulmonar alterada (*ausc*), hepatomegalia (*hepatef*); variáveis que caracterizam sinais de alarme que incluem dor abdominal intensa (*dorabintal*), vômitos persistentes (*vomp*), lipotímia/hipotensão postural (*lipo*), hepatomegalia dolorosa (*hepatoal*), hemorragias importantes (*hemor*), sono/confusão (*sonoconfal*), oligúria (*oligal*), aumento súbito de hematócrito (*ahto*), queda brusca de plaquetas (*qplq*), desconforto respiratório (*descresp*), agitação/irritabilidade (*agit.irrit*); e variáveis que caracterizam sinais de choque como hipotensão arterial (*hipoa*), pressão arterial convergente (*pacon*), extremidades frias (*estfr*), pulso rápido e fino (*pulrap*), enchimento capilar (*ench*), redução da diurese (*redu*).

As 7 variáveis contínuas incluem idade do paciente (*id_ap*), os dias de doenças (*dias*), valor do hematócrito (*hemat*), contagem de leucócitos (*leuco*), contagem de plaquetas (*plq*), transaminase glutâmico oxalacética (*tgo*) e transaminase glutâmica pirúvica (*tgp*).

As frequências, média e medianas dessas variáveis no grupo de treinamento estão descritas nas tabelas 5 e 6 a seguir.

Tabela 5. Frequência das variáveis categóricas.

Variáveis		Abreviações	Frequência	(%)
Sexo	Masculino	M	673	(50,11)
	Feminino	F	670	(49,89)
Histórica Clínica				
Cefaleia		<i>cef</i>	1.017	(75,73)
Dor retroorbitária		<i>doret</i>	550	(40,95)
Prostação		<i>prosthist</i>	998	(74,31)
Mialgia		<i>mial</i>	924	(68,80)
Artralgia		<i>atral</i>	525	(39,09)
Náusea		<i>nauhist</i>	125	(9,31)
Alteração do paladar		<i>palalthist</i>	369	(27,48)
Anorexia		<i>anorehist</i>	738	(54,95)
Vômitos		<i>vomhist</i>	630	(46,91)
Dor abdominal		<i>dorabhist</i>	544	(40,51)
Dispneia		<i>disphist</i>	119	(8,86)
Tosse ou coriza		<i>tosshist</i>	268	(19,96)
Hipotensão		<i>hipothist</i>	87	(6,48)
Tonteira		<i>tonthist</i>	262	(19,51)
Sonolência/irritabilidade		<i>sono2hist</i>	141	(10,50)
Sintomas neurológicos		<i>sintneu</i>	56	(4,17)
Exantema		<i>exanthist</i>	492	(36,63)
Prurido		<i>pruhist</i>	400	(29,78)
Sangramentos		<i>sangtos</i>	354	(26,36)
Petéquias		<i>pethist</i>	296	(22,04)
Disúria		<i>disuhist</i>	421	(31,35)
Exame Físico				
Dispneia		<i>dispef</i>	64	(4,77)
Prova do laço		<i>laco</i>	52	(3,87)
Desidratação		<i>desid</i>	312	(23,23)
Palidez cutâneo-mucosa		<i>pcum</i>	167	(12,43)
Eritema/vasodilatação		<i>erit</i>	259	(19,29)
Adenomegalia		<i>aden</i>	136	(10,13)
Exantema		<i>exan</i>	385	(28,67)
Petéquias/equimoses		<i>pet</i>	304	(22,64)
Edemas		<i>edem</i>	135	(10,05)
Abdômen dolorido à apalpação		<i>abdolp</i>	525	(39,09)
Ascite		<i>asc</i>	135	(10,05)
Derrame pleural		<i>pleu</i>	207	(15,41)
Alteração de cavorofaringe		<i>cavo</i>	72	(5,36)
Sangramento		<i>sang</i>	145	(10,80)
Ausculta pulmonar alterada		<i>ausc</i>	167	(12,43)
Hepatomegalia		<i>hepatef</i>	161	(11,99)
Sinais de Alarme				
Dor abdominal intensa		<i>dorabintal</i>	208	(15,49)
Vômitos persistentes		<i>vomp</i>	109	(8,12)
Lipotimia/hipotensão postural		<i>lipo</i>	137	(10,20)
Hepatomegalia dolorosa		<i>hepatoal</i>	142	(10,57)
Hemorragias importantes		<i>hemor</i>	114	(8,49)
Sono/confusão		<i>sonoconfal</i>	90	(6,70)
Oligúria		<i>oligal</i>	75	(5,58)
Aumento súbito de hematócrito		<i>ahto</i>	272	(20,25)
Queda brusca de plaquetas		<i>qplq</i>	462	(34,40)
Desconforto respiratório		<i>descresp</i>	107	(7,97)

Agitação/irritabilidade	<i>agit.irrit</i>	56	(4,17)
Hipotensão arterial	<i>hipoa</i>	103	(7,67)
Pressão arterial convergente	<i>pacon</i>	32	(2,38)
Extremidades frias	<i>estfr</i>	63	(4,69)
Pulso rápido e fino	<i>pulrap</i>	61	(4,54)
Enchimento capilar	<i>ench</i>	103	(7,67)
Redução da diurese	<i>redu</i>	60	(4,47)

Tabela 6. Média e mediana das variáveis contínuas

Variáveis	Siglas	Média	Mediana
Dias após o início dos sintomas	<i>dias</i>	3,96	4
Idade (anos)	<i>id_ap</i>	26,78	26
Hematócrito (%)	<i>hemat</i>	39,7	40
Leucócitos*	<i>leuco</i>	5.399	4.700
Plaquetas#	<i>plq</i>	142.883	142.000
Transaminase glutâmico oxalacética	<i>tgo</i>	101,5	55
Transaminase glutâmica pirúvica	<i>tgp</i>	79,41	44

*VR.: 4.000 a 11.000/mm³ # VR.: 140.000 a 450.000/mm³.

As variáveis *dispef*, *laço*, *agit.irrit*, *pacon*, *estfr*, *pulrap* e *redu* foram excluídas por apresentar menos que 5% em uma das categorias. Portanto, no total, 56 variáveis foram selecionadas para esta etapa da análise.

Trinta dimensões foram selecionadas pela análise fatorial de dados mistos, o que explica em torno de 80% da variabilidade total dos dados. Para definição do número de dimensões a serem utilizadas, os autovalores e a porcentagem da variância acumulada destas variáveis foram levados em consideração (Figura 28).

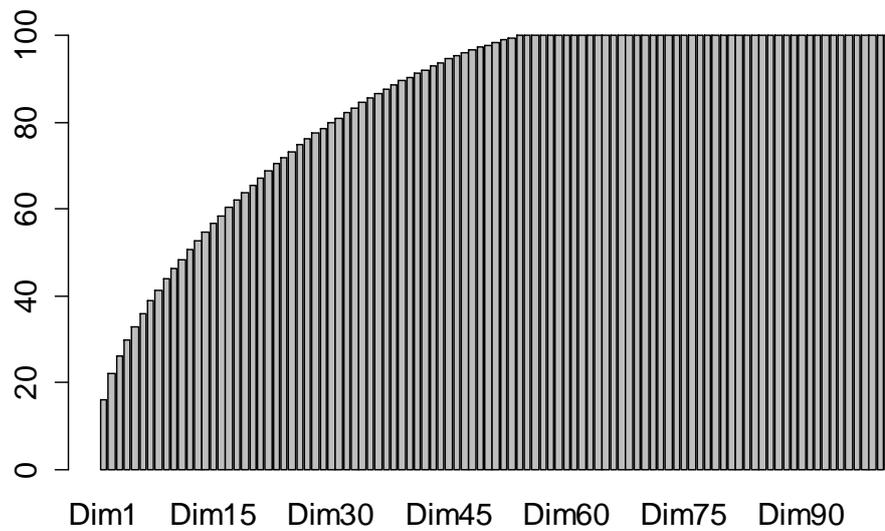


Figura 28. Porcentagem acumulada da variância dos dados de acordo com os autovalores.

Os mínimos e máximos encontrados pelos índices de *Davis-Boldin* e de *Silhueta* respectivamente, foram definidos como os possíveis números de clusters. Os valores encontrados foram 15, 24 e 30 grupos (*clusters*) (figura 29). No entanto, adotou-se 24 grupos, sendo seleccionadas 30 variáveis no total de acordo com a distância do centroide de cada grupo.

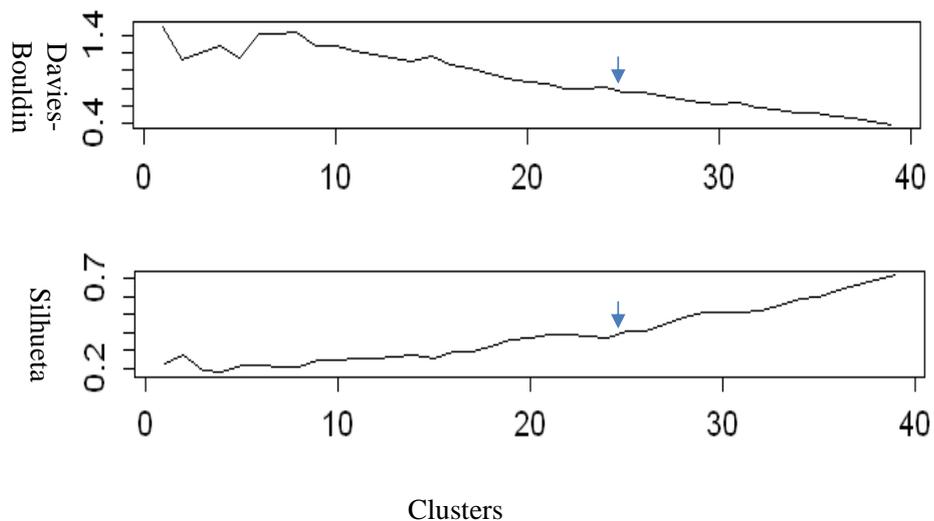


Figura 29. Avaliação do número de clusters de acordo os índices de similaridade Davies-Bouldin e Silhueta.

O cluster e as variáveis selecionadas foram definidos de acordo com o dendograma a seguir (figura 30).

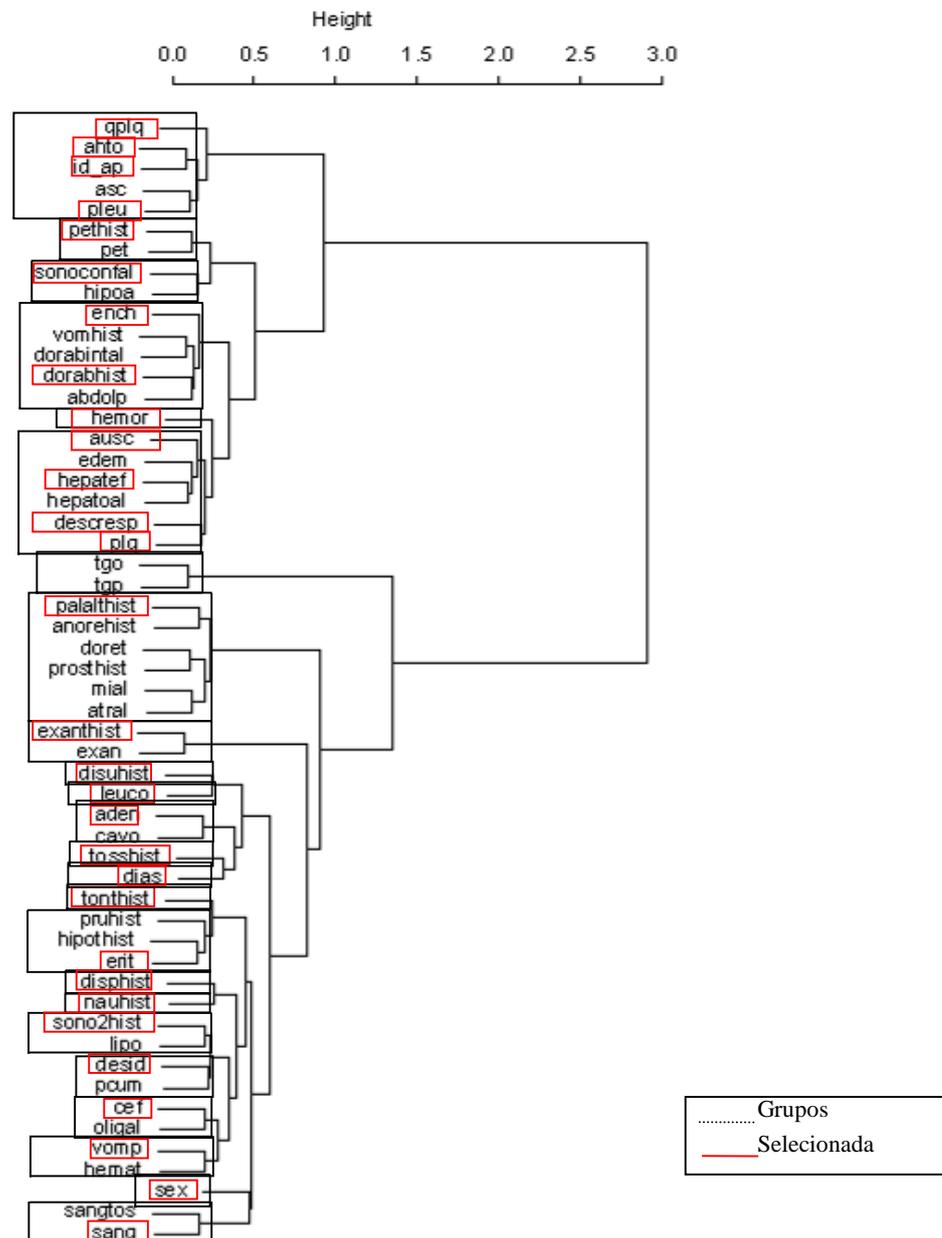


Figura 30. Dendograma dos clusters de variáveis

As mesmas variáveis foram selecionadas tanto no conjunto de treinamento, quanto no conjunto teste. O conjunto de treinamento foi utilizado para treinar a rede neural

(SOM) e o conjunto teste foi utilizado para testar os modelos de cada grupo definido pelo SOM, como descrito no item a seguir.

6.2.2 Resultados do SOM

Ao treinar a rede neural SOM, 908 pacientes foram analisados quanto ao seu padrão natural considerando as 30 variáveis selecionadas. As medidas de erro topográfico, de quantização (Eq. 6 e 7) e os números de neurônios ativados foram utilizadas como parâmetros para a seleção da melhor rede SOM durante treinamento. De acordo com a Figura 31, o menor erro topográfico (0,03), e de quantização (1,15) avaliados conjuntamente com a maior porcentagem do número de neurônios ativados definiu o tamanho do mapa, sendo este composto por 130 neurônios ativados distribuídos na forma hexagonal pois permitiu uma visualização melhor que a retangular.

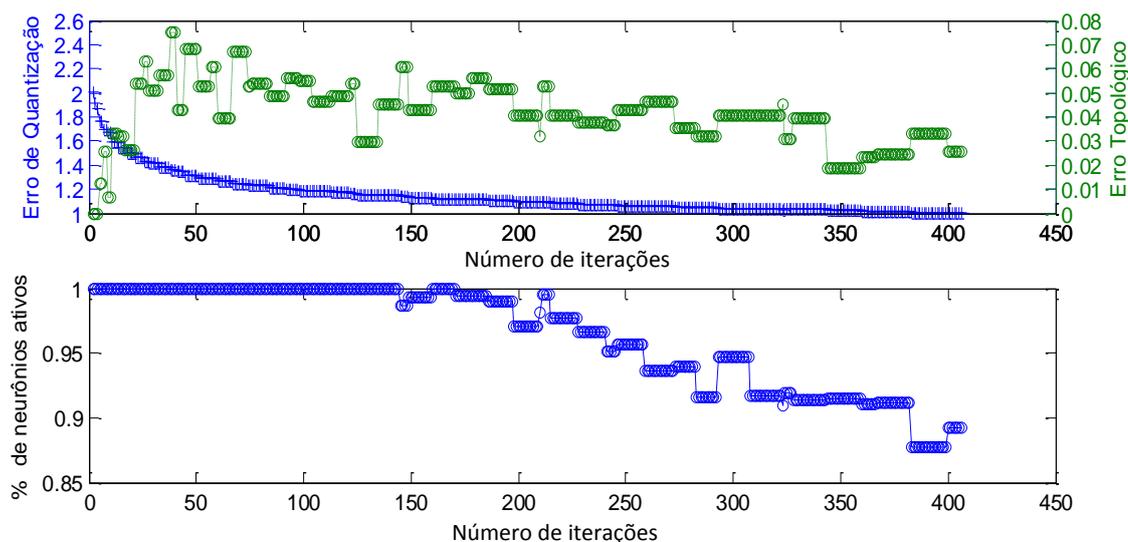


Figura 31. Erro topográfico e de quantização de acordo com o número de neurônios ativados.

Outros parâmetros utilizados na construção de uma rede SOM são a taxa de aprendizado $\eta(n)$ e a função de vizinhança (Eq. 8). Na matriz U resultante, pôde se observar através das tonalidades das cores se houve a proximidade entre as unidades como observado nas Figuras 32 e 33 a seguir.

Ao aplicar a técnica de agrupamento (K-médias) no mapa de neurônios ativados gerados pelos SOM (matriz-U), definiu-se o número de grupos encontrado como observado na Figura 32.

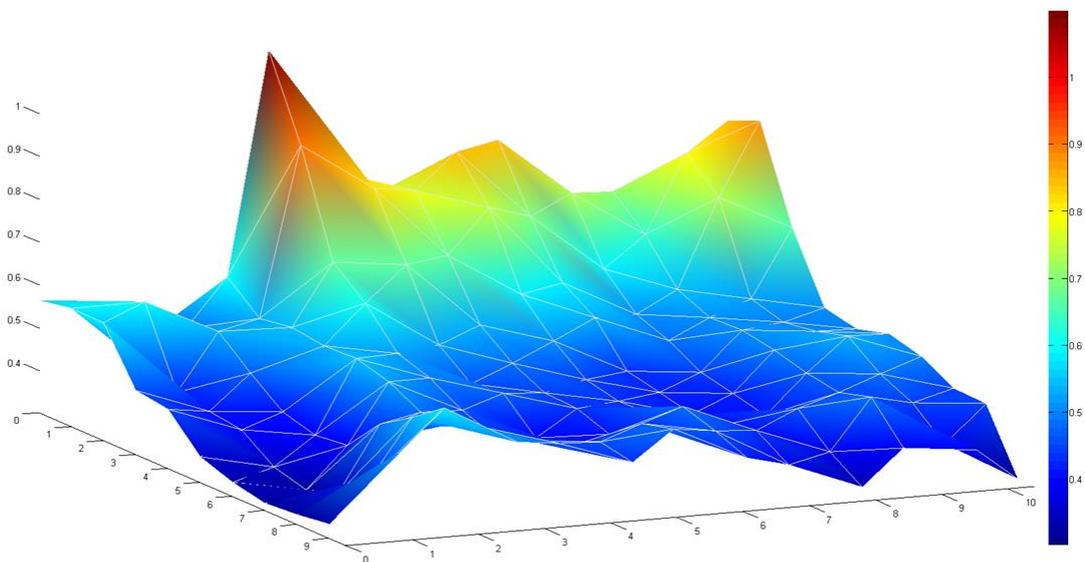


Figura 32. Matriz-U representada em três dimensões.

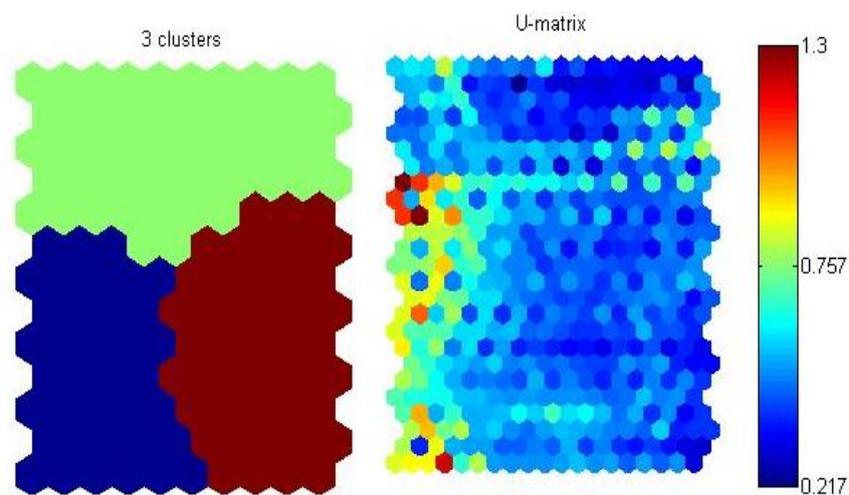


Figura 33. Matriz U em duas dimensões e os três grupos encontrados pelo algoritmo de K-médias.

Os grupos encontrados pelo algoritmo de K-médias foram avaliados com os índices de validação Davies-Bouldin e Silhueta. O índice de Davies-Bouldin indicou como três grupos (valor mínimo) como sendo o melhor número de clusters. O índice de Silhueta indicou 5 (valor máximo) como melhor número de grupos, entretanto observa-se que o primeiro máximo concorda com o valor mínimo do DB (figura 34). Ao selecionar 5 grupos, observou-se que alguns grupos formados eram semelhantes entre si, o que nos levou a selecionar 3 como o número de grupos a serem formados nesse trabalho.

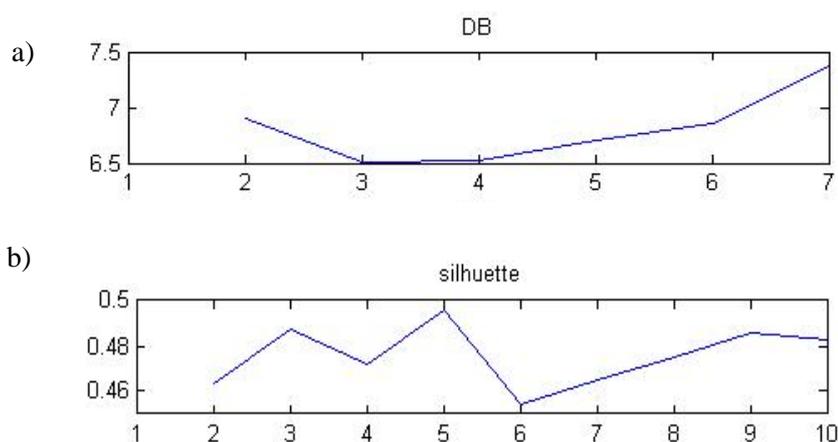


Figura 34. a) valor mínimo que indica o melhor número de grupos definido índice de Davies-Bouldin (DB), b) valor máximo que determina o melhor número de grupos de acordo com o índice de Silhueta.

Os três grupos encontrados foram avaliados quanto à frequência de sinais e sintomas e quanto à classificação da OMS 2009 utilizada pelo especialista em dengue como mostradas nas Tabelas 7, 8 e na Figura 35. As células em negrito destacam os principais resultados.

Tabela 7. Características clínicas dos grupos encontrados.

Características		Grupo1 (misto)		Grupo 2 (clássico)		Grupo3 (grave)	
		235	(%)	326	(%)	347	(%)
Sexo	M	115		164		173	
	F	120		162		174	
Cefaleia		195	(83,0)	276	(84,7)	229	(66,0)
Exantema		71	(30,2)	146	(44,8)	133	(38,3)
Petéquias		27	(11,5)	37	(11,3)	139	(40,1)
Paladar alterado		90	(38,3)	155	(47,5)	45	(13,0)
Disúria		79	(33,6)	101	(31,0)	106	(30,5)
Tosse		56	(23,8)	75	(23,0)	63	(18,2)
Dispneia		20	(8,5)	24	(7,4)	43	(12,4)
Náusea		16	(6,8)	25	(7,7)	46	(13,3)
Sonolência		16	(6,8)	26	(8,0)	56	(16,1)
Dor abdominal*		72	(30,6)	61	(18,7)	226	(65,1)
Tonteira		46	(19,6)	87	(26,7)	59	(17,0)
Desidratação		42	(17,9)	64	(19,6)	102	(29,4)
Eritema		41	(17,4)	89	(27,3)	60	(17,3)
Adenomegalia		27	(11,5)	43	(13,2)	27	(7,8)
Derrame Pleural*		8	(3,4)	7	(2,1)	112	(32,3)
Sangramentos		14	(6,0)	27	(8,3)	59	(17,0)
Ausculta pulmonar		9	(3,8)	6	(1,8)	85	(24,5)
Hepatomegalia*		12	(5,1)	10	(3,1)	84	(24,2)
Vômitos persistentes*		12	(5,1)	4	(1,2)	53	(15,3)
Hemorragias		10	(4,3)	4	(1,2)	65	(18,7)
Sono/Confusão*		8	(3,4)	6	(1,8)	41	(11,8)
Aumento do Hct*		14	(6,0)	4	(1,2)	146	(42,1)
Queda de Plaquetas*		22	(9,4)	13	(4,0)	241	(69,5)
Desconforto respiratório		11	(4,7)	3	(0,9)	61	(17,6)
Enchimento capilar		5	(2,1)	2	(0,6)	55	(15,9)

*Sinais de alarme conforme OMS 2009. Hct- Hematócrito

Observou-se que os três grupos apresentaram perfil clínicos diferentes. O grupo 3 se caracterizou por apresentar os casos com maior frequência de sinais de alarme e sintomas de dengue grave (69,5% de queda de plaquetas, 65,1% de dor abdominal, 40,1% de petéquias, 42,1% de aumento do Hct, 32,3% de derrame pleural) que os demais grupos. Os grupos 1 e 2 apresentarem perfis próximos caracterizados pela forma mais branda da doença, embora o grupo 2 se caracterizou por apresentar indivíduos com um perfil de dengue sem sinais de alarme (47,5% de paladar alterado, 44,8% de exantema, 27,3% de eritema e 26,7% de tonteira). Enquanto que o grupo 1 apresentou um perfil mais misto e com maior frequência de pacientes com tosse (23,8%).

Ao avaliar os grupos de acordo com a classificação da OMS, nota-se que essas características estão próximas da classificação do especialista. No grupo 2, 62,7% dos casos foram classificados como sendo dengue sem sinais de alarme de acordo a classificação do especialista. O grupo 1 foi o grupo que mais apresentou casos descartados (32%) por falta

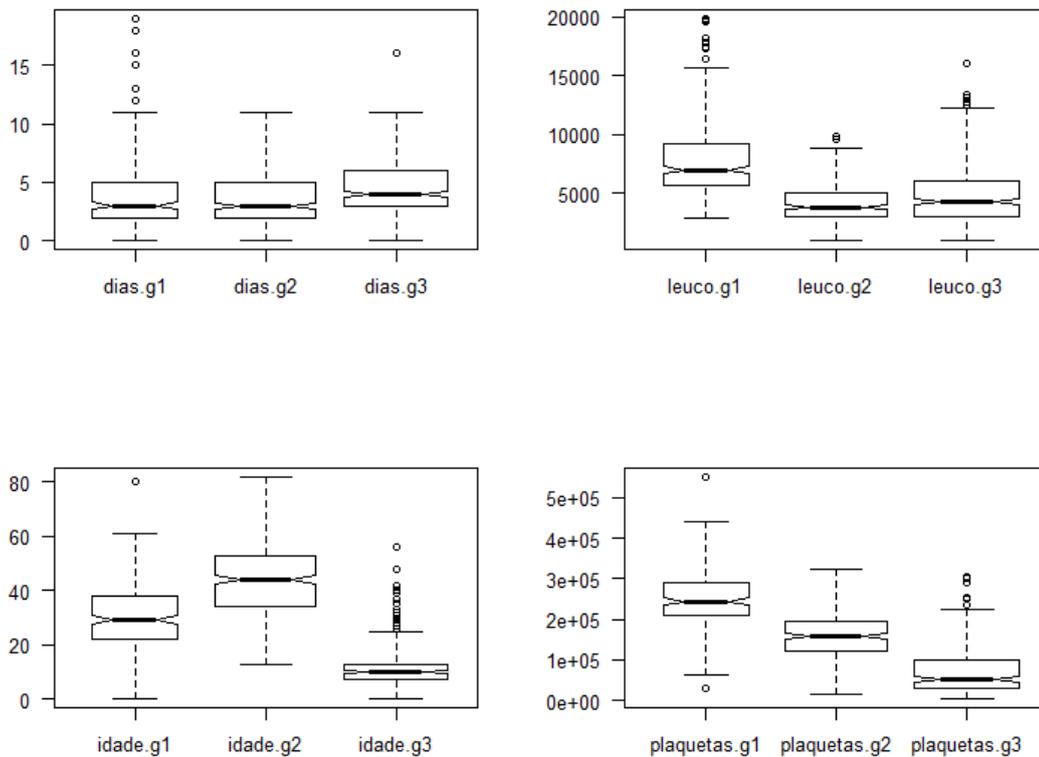
de informação ou devido ao resultado laboratorial negativo (61,7% de casos negativos laboratorialmente para dengue) (Tabela 8). Em torno de 70% dos pacientes do grupo 2 obtiveram a confirmação laboratorial comparados a apenas 38,3% do grupo 1. Apesar do grupo 3 ter tido a maior frequência de sinais e sintomas mais grave ou potencialmente graves entre os grupos, apenas 56,5% obtiveram confirmação laboratorial. No entanto, em torno de 74% desses pacientes (41,8% e 32,0%) foram classificados pelos especialistas como dengue com sinais de alarme e dengue grave, respectivamente. (Tabela 8)

Tabela 8. Distribuição da classificação feita pelo especialista e dos casos confirmados laboratorialmente.

OMS 2009	Grupo 1	(%)	Grupo 2	(%)	Grupo 3	(%)
DSSA*	99	(42,2)	204	(62,7)	68	(19,6)
DCSA#	42	(17,8)	66	(20,2)	145	(41,8)
DG"	19	(8,0)	9	(2,7)	111	(32,0)
DESC-	75	(32,0)	47	(14,4)	23	(6,6)
Total	235	(100)	326	(100)	347	(100)
Total confirmados	90	(38,3)	233	(71,5)	196	(56,5)

*Dengue sem sinais de alarme, # com sinais de alarme, "Dengue Grave, -Casos descartados para dengue.

O grupo 3 apresentou a menor faixa etária entre os grupos, o que estabelece um perfil peculiar a menores de 15 anos (mediana de 10 anos) (Figura 35). Este grupo também apresentou uma menor contagem de plaquetas (mediana de 51.900/mm³) enquanto o grupo 2 apresentou a menor contagem de leucócitos (mediana de 3.795/mm³).



Valores de referência Leucometria (leuco): 4.000 a 11.000/mm³

Valor de Referência Plaquetas: 140.000 a 450.000/mm³.

Figura 35. Características laboratoriais, idade e dias após o início dos sintomas entre os grupos encontrados.

6.2.3 Modelos lineares generalizados com resposta multinomial para cada grupo.

Uma vez definidos os grupos encontrados pelo SOM, um modelo multinomial foi construído para cada grupo. Algoritmo genético foi utilizado como técnica de otimização para selecionar as variáveis mais significativas para o modelo multinomial de cada grupo. As variáveis selecionadas pelo algoritmo genético em cada grupo estão apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 3. Variáveis selecionadas para cada grupo pela técnica de algoritmo genético.

Grupo 1	Grupo 2	Grupo3
Dor abdominal	Dor abdominal	Dor abdominal
Hemorragia	Hemorragia	Hemorragia
-	Vômito Persistente	Vômitos persistentes
-	Enchimento capilar	Enchimento capilar
-	Desidratação	Desidratação
-	Queda de plaquetas	Queda de plaquetas
Aumento do hematócrito	-	Aumento do hematócrito
Desconforto respiratório	-	Desconforto respiratório
Idade	-	Idade
Petéquias	Petéquias	-
Paladar alterado	Paladar alterado	-
Tosse	Tosse	-
Tonteira	Tonteira	-
Sono/Confusão	Sono/Confusão	-
Sexo	-	-
Cefaleia	-	-
Leucograma	-	-
Ausculata Pulmonar	-	-
Náusea	-	-
Disúria	-	-
-	Exantema	-
-	Plaquetas	-
-	-	Adenomegalia
-	-	Sangramentos
-	-	Hepatomegalia

Observa-se que as variáveis sexo, cefaleia, leucograma, auscultas pulmonar, náusea e disúria foram características do grupo 1, assim como, as variáveis exantema e plaquetas caracterizaram o grupo 2 e as variáveis adenomegalia, sangramentos e hepatomegalia permaneceram apenas no grupo 3. As demais variáveis são compartilhadas entre os grupos, sendo as variáveis hemorragia e dor abdominal presente em todos os grupos.

Para testar o modelo, o conjunto teste de 228 pacientes foi primeiramente analisado pela rede SOM para definir em qual grupo cada paciente estaria contido. Destes 228 casos, 88 (38,6%) casos foram alocados no grupo 3 ou grupo onde houve a maior frequência de casos graves e potencialmente grave; 93 (40,8%) pacientes ficaram no grupo 2 ou o grupo mais de dengue clássico e 47 (20,6%) pacientes foram alocados no grupo 1 ou grupo com maior frequência de casos descartados. Entre esses grupos houve 51 (58%), 62 (66,6%) e 15 (32%) casos confirmados laboratorialmente, respectivamente. As características clínicas observadas em cada grupo teste estão demonstradas a seguir.

Tabela 9. Características clínicas dos grupos teste.

Características	Grupo1 teste		Grupo 2 teste		Grupo3 teste	
	47	(%)	93	(%)	88	(%)
Sexo						
M	24		45		43	
F	23		48		45	
Cefaleia	44	(93,6)	85	(91,4)	63	(71,6)
Exantema	9	(19,1)	49	(52,7)	37	(42,0)
Petéquias	3	(6,4)	10	(10,8)	40	(45,5)
Paladar alterado	14	(29,8)	40	(43,0)	11	(12,5)
Disúria	16	(34,0)	36	(38,7)	28	(31,8)
Tosse	11	(23,4)	17	(18,3)	16	(18,2)
Dispneia	3	(6,4)	5	(5,4)	5	(5,7)
Náusea	3	(6,4)	3	(3,2)	14	(16,0)
Sonolência	4	(8,5)	1	(1,1)	15	(17,0)
Dor abdominal*	10	(21,3)	14	(15,1)	58	(66,0)
Tonteira	5	(10,6)	22	(23,7)	19	(21,6)
Desidratação	14	(29,8)	19	(20,4)	27	(30,7)
Eritema	9	(19,1)	25	(26,9)	13	(14,8)
Adenomegalia	8	(17,0)	10	(10,8)	9	(10,2)
Derrame Pleural*	3	(6,4)	2	(2,2)	27	(30,7)
Sangramentos	-	-	6	(6,5)	14	(16,0)
Ausculta pulmonar	2	(4,3)	-	-	20	(22,7)
Hepatomegalia*	-	-	3	(3,2)	17	(19,3)
Vômitos persistentes*	-	-	-	-	9	(10,2)
Hemorragias	-	-	1	(1,1)	14	(16,0)
Sono/Confusão*	-	-	1	(1,1)	12	(13,6)
Aumento do Hct*	3	(6,4)	4	(4,3)	34	(38,6)
Queda de Plaquetas*	3	(6,4)	6	(6,5)	58	(66,0)
Desconforto respiratório	1	(2,1)	-	-	8	(9,1)
Enchimento capilar	-	-	1	(1,1)	14	(16,0)

*Sinais de alarme conforme OMS 2009. Hct- Hematócrito

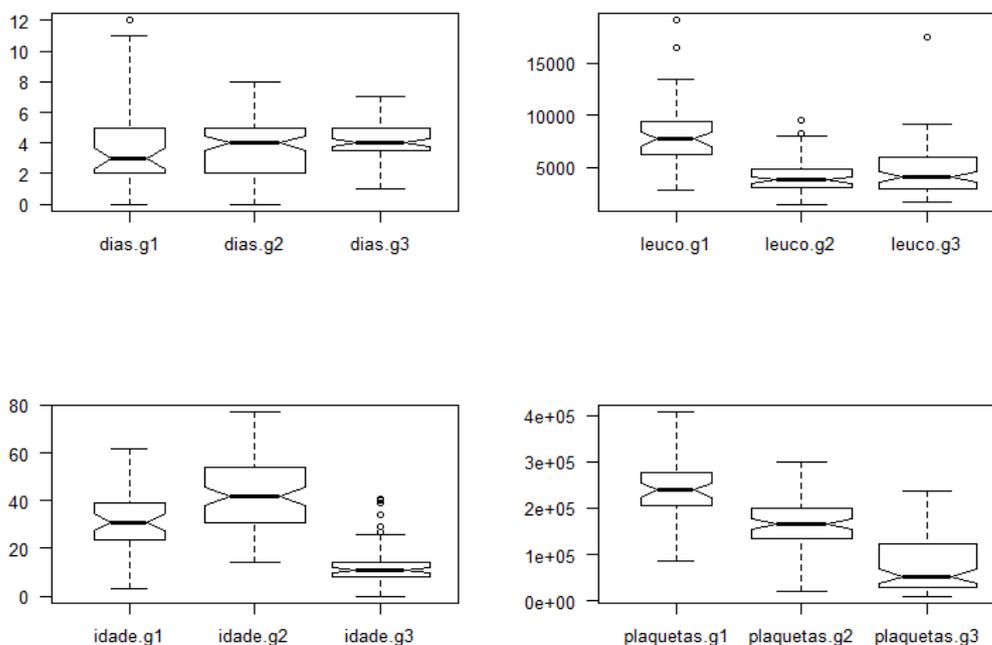
O perfil dos casos dos grupos de teste se aproximou das características observadas nos grupos encontrados pelo SOM como foi descrito acima. Ao avaliar os grupos de teste de acordo com a classificação do especialista, em torno de 76% dos pacientes do grupo 3 foram graves ou potencialmente graves, no grupo 2 houve maior concentração dos casos de dengue sem sinais de alerta, enquanto que no grupo 1 apenas 32 % tiveram confirmação laboratorial (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição da classificação feita pelo especialista e dos casos confirmados dos grupos teste

OMS 2009	Grupo teste 1	(%)	Grupo teste 2	(%)	Grupo teste 3	(%)
DSSA*	26	(55,3)	53	(57,1)	16	(18,1)
DCSA#	8	(17,0)	19	(20,4)	42	(47,7)
DG ^o	1	(2,1)	2	(2,1)	24	(27,7)
DESC ⁻	12	(25,6)	19	(20,4)	6	(6,5)
Total	47	(100)	93	(100)	88	(100)
Total confirmados	15	(32,0)	62	(66,6)	51	(56,0)

*Dengue sem sinais de alarme, # com sinais de alarme, ^oDengue Grave, ⁻Casos descartados para dengue.

Assim como nos grupos de treino, o grupo 3 teste apresentou a menor faixa etária e menor contagem de plaquetas entre os grupos. Enquanto que o grupo 2 apresentou a menor contagem de leucócitos (Figura 36).



Valores de referência Leucometria (leuco): 4.000 a 11.000/mm³

Valor de Referência Plaquetas: 140.000 a 450.000/mm³.

Figura 36. Características laboratoriais, idade e dias após o início dos sintomas entre os grupos teste.

Modelos multinomiais de classificação foram construídos utilizando pacientes alocados em cada grupo de treino (235 no grupo 1, 326 no grupo 2 e 347 no grupo 3). Para isso, o conjunto de dados de cada grupo foi construído considerando apenas as variáveis selecionadas pelo algoritmo genético (Quadro 3). Os detalhes dos modelos

gerados estão organizados nas tabelas 21, 22 e 23 do anexo 2. Os níveis de classificação do modelo foram: DESC ou casos descartados (intercepto), dengue sem sinais de alarme (DSSA), dengue com sinais de alarme (DCSA) e dengue grave (DG) de acordo a classificação feita pelos especialistas.

Os modelos foram testados quanto à predição da classificação para cada conjunto teste. As probabilidades por classe em cada grupo estão descritas nas Figuras 37, 38 e 39 a seguir.

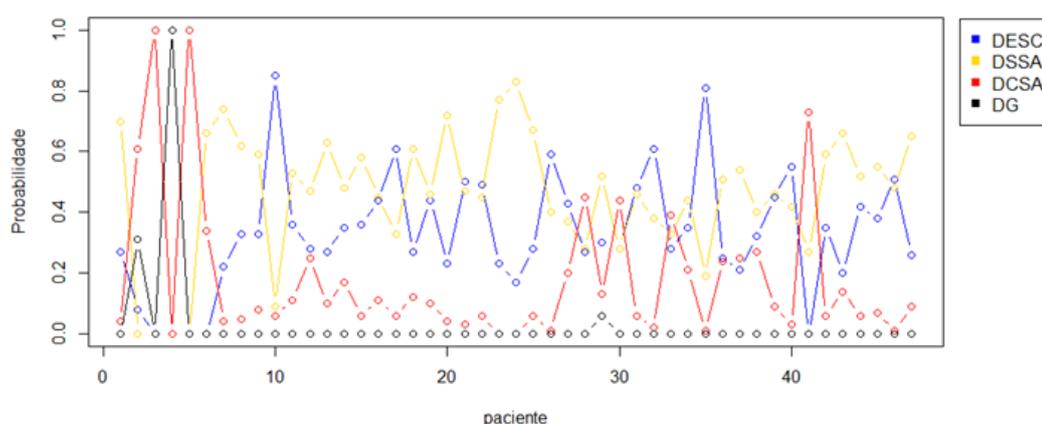


Figura 37. Probabilidade por classe dos indivíduos testados pelo modelo de regressão logística multinomial do grupo 1.

Ao avaliar as probabilidades dos pacientes classificados pelo modelo 1 (Figura 37), observa-se que parte dos indivíduos foram classificados como casos descartados e dengue sem sinais de alarme. Nota-se também que houve poucos pacientes com probabilidades de serem dengue com sinais de alarme ou dengue grave.

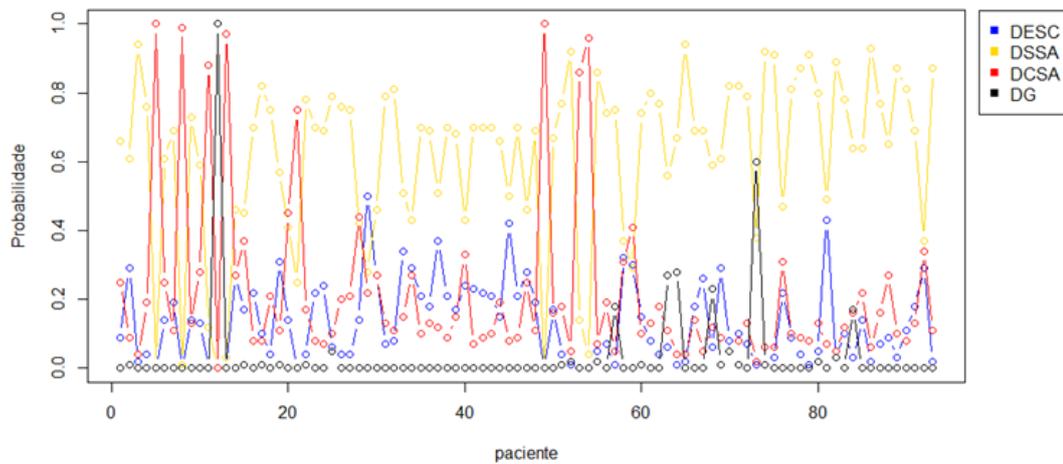


Figura 38. Probabilidade por classe dos indivíduos testado pelo modelo de regressão logística multinomial do grupo 2.

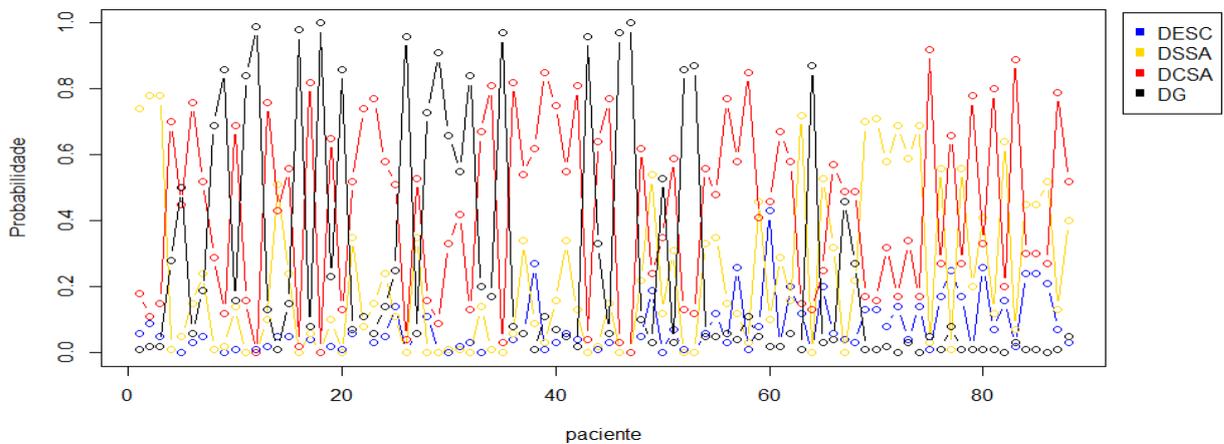


Figura 39. Probabilidade por classe dos indivíduos testado pelo modelo de regressão logística multinomial do grupo 3.

As figuras 38 e 39, mostram que no grupo 2 teste, a maioria dos indivíduos foram classificados como dengue sem sinais de alarme e poucos casos como dengue com sinais de alarme e grave. Já no grupo 3 teste, o modelo classificou grande parte dos indivíduos como sendo dengue com sinais de alarme e dengue grave.

Os modelos foram avaliados quanto à sua acurácia e índice de concordância com a classificação do especialista. Esses resultados são avaliados nas matrizes de confusão para cada grupo, sendo DSSA-Dengue sem sinais de alarme, DCSA-Dengue com sinais de alarme, DG- Dengue Grave, DESC-descartados ou não classificados como mostrado nas Figuras 40, 41 e 42.

		Valores Preditos			
		DESC	DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DESC	5	5	2	0
	DSSA	4	20	2	0
	DCSA	2	3	3	0
	DG	0	0	0	1

Acurácia: 0,61, 95% IC: (0,46, 0,75), p-valor >0,05
 Kappa: 0,34, 95% IC: (0,10, 0,58), Z: 2,80, p-valor = 0.002

Figura 40. Matriz de confusão do grupo 1.

O modelo do grupo 1 apresentou uma acurácia de 61% e uma concordância fraca (Kappa=0,34).

		Valores Preditos			
		DESC	DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DESC	0	18	1	0
	DSSA	0	51	1	1
	DCSA	1	10	8	0
	DG	0	0	0	1

Acurácia: 0,64, 95% IC: (0,53, 0,74), p-valor >0,05
 Kappa: 0,27, 95% IC: (0,07, 0,472), Z: 2,58, p-valor = 0,004

Figura 41. Matriz de confusão do grupo 2.

O modelo do grupo 2 apresentou uma acurácia de 64% e uma concordância fraca (Kappa=0,27).

		Valores Preditos			
		DESC	DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DESC	0	4	1	1
	DSSA	0	12	4	0
	DCSA	0	5	35	2
	DG	0	0	5	19

Acurácia: 0,75, 95% IC: (0,64, 0,83), p-valor: 3,908e-06
 Kappa: 0,61, 95% IC: (0,47, 0,75), Z: 7,72, p-valor: 5,44e-15

Figura 42. Matriz de confusão do grupo 3.

O modelo do grupo 3 apresentou uma acurácia de 75% e uma concordância substancial (Kappa=0,61) quando comparado com a classificação do especialista.

As sensibilidades e especificidades para cada grupo são mostradas nas tabelas 11,12 e 13 a seguir. Os resultados mais importantes estão destacados em negrito.

Tabela 11. Estatísticas do grupo 1 por classes.

	DESC	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0,4545	0,7143	0,42857	1,00000
Especificidade	0,8056	0,6842	0,87500	1,00000
VPP*	0,4167	0,7692	0,37500	1,00000
VPN+	0,8286	0,6190	0,89744	1,00000
Taxa de Detecção	0,1064	0,4255	0,06383	0,02128

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

Tabela 12. Estatísticas do grupo 2 por classes.

	DESC	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0,00000	0,6456	0,72727	0,50000
Especificidade	0,79348	0,8571	0,86585	0,98901
VPP*	0,00000	0,9623	0,42105	0,50000
VPN+	0,98649	0,3000	0,95946	0,98901
Taxa de Detecção	0,00000	0,5484	0,08602	0,01075

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

Tabela 13. Estatísticas do grupo 3 por classes.

	DESC	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	-	0,5714	0,7778	0,8636
Especificidade	0,93182	0,9403	0,8372	0,9242
VPP*	-	0,7500	0,8333	0,7917
VPN+	-	0,8750	0,7826	0,9531
Taxa de Detecção	-	0,1364	0,3977	0,2159

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

Como o modelo apresentou quatro níveis de resposta, então as sensibilidades e especificidades, assim como os valores preditivos positivos e negativos são calculados avaliando uma classe em relação as demais. Nota-se que no grupo 1, apesar da maior sensibilidade, especificidade, VPP e VPN estarem na categoria de dengue grave pois nesse grupo houve apenas um caso de dengue grave, houve maior taxa de detecção nas classes descartados e dengue sem sinais de alarme. No grupo 2, o maior VPP encontra-se na classe dengue sem sinais de alarme. Foi neste último que também houve uma maior taxa de detecção de casos de dengue sem sinais de alarme. Avaliando o grupo 3, notou-se um maior VPP para dengue com sinais de alarme e VPN para dengue grave. Foram também nestas classes onde houve uma maior taxa de detecção. Como os seis casos descartados desse grupo foram todos classificados, esta classe não houve sensibilidade, VPP VPN e taxa de detecção para esta categoria, embora houve uma especificidade alta.

No intuito de avaliar a sensibilidade entre os modelos de classificação originados dos grupos definidos pelo SOM e a classificação da OMS aplicada pelos especialistas, os casos descartados foram excluídos da matriz de confusão. A sensibilidade, especificidade e demais estatísticas estão descritas nas figuras e tabelas a seguir, sendo DSSA-Dengue sem sinais de alarme, DCSA-Dengue com sinais de alarme, DG- Dengue Grave, DESC-descartados ou não classificados.

		Valores Preditos		
		DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DSSA	20	2	0
	DCSA	3	3	0
	DG	0	0	1

Acurácia: 0,82, 95% IC: (0,64, 0,94), p-valor>0,05

Kappa: 0,52, 95% IC: (0,47, 0,75), Z: 2,11, p-valor: 0,017

Figura 43. Matriz de confusão do grupo 1 sem os casos descartados.

		Valores Preditos		
		DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DSSA	51	1	1
	DCSA	10	8	0
	DG	0	1	1

Acurácia: 0,82, 95% IC: (0,71, 0,90), p-valor >0,05
 Kappa: 0,50, 95% IC: (0,25, 0,75), Z: 3,21, p-valor <0,001

Figura 44. Matriz de confusão do grupo 2 sem os casos descartados.

		Valores Preditos		
		DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DSSA	12	4	0
	DCSA	5	35	2
	DG	0	5	19

Acurácia: 0,80, 95% IC: (0,70, 0,88), p-valor: 3,701e-06
 Kappa: 0,68, 95% IC: (0,53, 0,82), Z: 7,69, p-valor: 6,994e-15

Figura 45. Matriz de confusão do grupo 3 sem os casos descartados.

Observou-se que as acurácias dos grupos se aproximaram ao excluir os casos descartados (em torno de 80%), além disso, o índice Kappa mostra um aumento na concordância dos grupos 1 e 2 de concordância fraca (Kappa=0,27 e 0,34, respectivamente) para uma concordância moderada (Kappa=0,52 e 0,5, respectivamente). O grupo 3 permaneceu com uma concordância substancial com Kappa=0,68 *versus* Kappa=0,61.

No entanto, houve algumas diferenças nas estatísticas entre as classes dos grupos como pôde se observar nas tabelas 14, 15 e 16 a seguir.

O grupo 1 apresentou a maior taxa de detecção para os casos com dengue sem sinais de alarme. Houve maior sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a classe de dengue grave devido a apenas um caso grave presente no grupo (Tabela 14).

Tabela 14. Estatísticas do grupo 1 por classes e sem os casos descartados.

	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0.8696	0.6000	1.00000
Especificidade	0.6667	0.8750	1.00000
VPP*	0.9091	0.5000	1.00000
VPN⁺	0.5714	0.9130	1.00000
Taxa de Detecção	0.6897	0.1034	0.03448

*Valor Preditivo Positivo +Valor Preditivo Negativo

O maior VPP, taxa de detecção e conseqüente maior sensibilidade no grupo 2 se apresentou na classe dengue sem sinais de alarme. O maior VPN e especificidade foi calculada na classe de dengue grave (Tabela 15).

Tabela 15. Estatísticas do grupo 2 por classes e sem os casos descartados.

	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0.8361	0.8000	0.5000
Especificidade	0.8333	0.8413	0.9859
VPP*	0.9623	0.4444	0.5000
VPN⁺	0.5000	0.9636	0.9859
Taxa de Detecção	0.6986	0.1096	0.0137

*Valor Preditivo Positivo +Valor Preditivo Negativo

Enquanto que no grupo 3 houve maior VPP e taxa de detecção para a classe dengue com sinais de alarme e maior VPN para dengue grave com observado na Tabela 16.

Tabela 16. Estatísticas do grupo 3 por classes e sem os casos descartados.

	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0.7059	0.7955	0.9048
Especificidade	0.9385	0.8158	0.9180
VPP*	0.7500	0.8333	0.7917
VPN⁺	0.9242	0.7750	0.9655
Taxa de Detecção	0.1463	0.4268	0.2317

*Valor Preditivo Positivo +Valor Preditivo Negativo

6.2.4 Modelo multinomial sem a aplicação do SOM.

Um modelo multinomial com as mesmas variáveis utilizadas pelo SOM foi construído utilizando o conjunto de treinamento de 908 casos suspeitos de dengue, sem a análise prévia do SOM. O mesmo conjunto teste de 228 casos utilizado para testar os modelos do SOM, também foi utilizado para testar esse modelo. Os coeficientes do modelo estão organizados na Tabela 27 do anexo II.

Ao analisar os coeficientes do modelo, observou-se que as variáveis desidratação, vômitos persistentes, idade, leucograma e contagem de plaquetas estão relacionadas à classe de casos descartados (intercepto); as variáveis exantema e tonteira estão mais relacionadas à classe de dengue sem sinais de alarme (DSSA); as variáveis paladar alterado, sangramento, aumento de hematócrito e queda brusca de plaquetas estão relacionadas à classe de dengue com sinais de alarme (DCSA) e por fim, as variáveis dor abdominal, sangramentos, hemorragias, desconforto respiratório e enchimento capilar estão mais associadas à classe de dengue grave (DG).

Ao testar o modelo com 228 casos suspeitos de dengue, obteve-se uma acurácia de 63% com uma concordância moderada com a classificação dos especialistas como descrito na figura a seguir ($Kappa=0,44$), sendo DSSA-Dengue sem sinais de alarme, DCSA-Dengue com sinais de alarme, DG- Dengue Grave, DESC-descartados ou não classificados.

		Valores Preditos			
		DESC	DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DESC	4	30	2	1
	DSSA	8	79	8	0
	DCSA	2	23	41	3
	DG	0	0	6	21

Acurácia: 0,63, 95% IC: (0,57, 0,70), p-valor: 0,04
 Kappa: 0,44, 95% IC: (0,35, 0,54), Z: 9,4, p-valor: <0,001

Figura 46. Matriz de confusão do resultado do modelo multinomial sem o SOM versus a classificação do especialista.

A sensibilidade, especificidade e demais estatísticas por classe estão descritas na tabela a seguir.

Tabela 17. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo modelo multinomial sem o SOM.

	DESC	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0,2857	0,5985	0,7193	0,8400
Especificidade	0,8457	0,8333	0,8363	0,9704
VPP*	0,1081	0,8316	0,5942	0,7777
VPN+	0,9476	0,6015	0,8994	0,9801
Taxa de Detecção	0,0175	0,3465	0,1798	0,0921

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

Houve uma maior sensibilidade do modelo (84%), maior especificidade (97%), e VPN (98%) em detectar os casos graves, no entanto o maior VPP, foi na classe de DSSA (83%). Houve também, uma maior taxa de detecção na classe DSSA (34%).

Assim como nos grupos encontrados pelos modelos do SOM, avaliou-se acurácia do modelo em classificar os casos sem os casos descartados comparados com a classificação feita pelos os especialistas. Observou-se um aumento na acurácia de e na concordância, que passou de moderada para substancial (Kappa=0,44 *versus* 0,62) como demonstrado na figura a seguir.

		Valores Preditos		
		DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DSSA	79	8	0
	DCSA	23	41	3
	DG	0	6	21

Acurácia: 0,77, 95% IC: (0,71, 0,83), p-valor: <0,001
Kappa: 0,62, 95% IC: (0,52, 0,73), Z: 10,30, p-valor: <0,001

Figura 47. Matriz de confusão do resultado modelo multinomial sem o SOM e sem os casos descartados versus a classificação do especialista.

Assim como observado anteriormente, houve uma maior sensibilidade do modelo (0,87) e maior especificidade (0,96) em detectar os casos graves, o maior VPP permaneceu na classe de DSSA e VPN na classe de dengue grave como demonstrado na tabela 18.

Tabela 18. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo modelo multinomial sem o SOM e sem os casos descartados.

	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0,7745	0,7455	0,8750
Especificidade	0,8987	0,7937	0,9618
VPP	0,9080	0,6119	0,7778
VPN	0,7553	0,8772	0,9805
Taxa de Detecção	0,4365	0,2265	0,1160

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

A mesma análise foi realizada considerando apenas o resultado geral do SOM, como descrito a seguir.

		Valores Preditos			
		DESC	DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DESC	5	27	4	1
	DSSA	4	83	7	1
	DCSA	3	18	46	2
	DG	0	0	6	21

Acurácia: 0,68, 95% IC: (0,61, 0,74), p-valor: 0,0001
 Kappa: 0,51, 95% IC: (0,42, 0,60), Z: 10,8, p-valor: <0,001

Figura 48. Matriz de confusão do resultado geral do SOM versus a classificação do especialista.

Observou-se que o SOM obteve uma acurácia e concordância um pouco maior que o modelo multinomial sem o SOM (68% *versus* 63% e 0,44 *versus* 0,51, respectivamente).

Os resultados das sensibilidades, especificidades e demais estatísticas por classe são listadas na tabela abaixo.

Tabela 19. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo SOM.

	DESC	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0,4166	0,6484	0,7302	0,8400
Especificidade	0,8518	0,8800	0,8606	0,9704
VPP*	0,1351	0,8737	0,6667	0,7777
VPN+	0,9633	0,6617	0,8931	0,9801
Taxa de Detecção	0,0219	0,3640	0,2018	0,0921

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

Tanto os valores de VPP e VPN, quanto as sensibilidades e especificidades foram próximas às calculadas pelo modelo multinomial sem o SOM como mostrado na Tabela 17 acima.

Ao analisar a concordância do resultado do SOM sem os casos descartados pelos especialistas, houve um aumento na acurácia maior que no modelo multinomial sem o SOM e sem os casos descartados (77% *versus* 81%). O índice Kappa indicou uma maior concordância do SOM sem os casos descartados com a classificação dos especialistas do

que o modelo multinomial sem o SOM (0,62 *versus* 0,68), como observado na figura a seguir.

		Valores Preditos		
		DSSA	DCSA	DG
Valores Reais	DSSA	83	7	1
	DCSA	18	46	2
	DG	0	6	21

Acurácia: 0,81, 95% IC: (0,75, 0,86), p-valor: <0,001
 Kappa: 0,68, 95% IC: (0,60, 0,78), Z: 11,31, p-valor: <0,001

Figura 49. Matriz de confusão do resultado geral do SOM sem os casos descartados versus a classificação do especialista.

Embora a sensibilidade e especificidade do SOM em detectar os casos graves continuou a mesma como mostrado na Tabela 20.

Tabela 20. Estatísticas gerais do grupo das classes definidas pelo SOM sem os casos descartados

	DSSA	DCSA	DG
Sensibilidade	0,8218	0,7797	0,8750
Especificidade	0,9036	0,8400	0,9625
VPP	0,9121	0,6970	0,7778
VPN	0,8065	0,8898	0,9809
Taxa de Detecção	0,4511	0,2500	0,1141

*Valor Preditivo Positivo + Valor Preditivo Negativo

7. DISCUSSÃO

7.1. Primeira etapa: comparação das classificações propostas pela OMS

Especialistas definem a dengue como duas síndromes clínicas (DC e FHD) que são parte de espectro contínuo da mesma doença ao invés de serem entidades distintas, e que apresenta um curso clínico e desfecho imprevisíveis (WHO, 2009). O aumento do número de epidemias e consequente aparecimento de diferentes apresentações da doença evidenciou as limitações práticas com o sistema de classificação tradicional (DC/FHD/SCD) e a necessidade da criação de uma classificação mais eficaz para a triagem e abordagem clínica, e que também melhorasse a qualidade da vigilância. A nova classificação, dividindo os casos de dengue em grave e não grave, foi criada com essa finalidade, o que possibilitou a inclusão dos perfis clínicos antes ignorados, ajudando a descrever o conjunto de síndromes associadas à doença.

No entanto, desde a sua publicação, a nova classificação tem sido bem aceita por uns e questionada por outros. Embora alguns estudos que compararam a sensibilidade e especificidade das classificações de 1997 e 2009 para a detecção de perfis de gravidade da doença tenham produzido resultados controversos (LIN *et al.*, 2013; HORSTICK *et al.*, 2014), este estudo demonstrou a superioridade da nova classificação para a detecção de casos graves entre crianças e adolescentes hospitalizados com dengue, confirmados laboratorialmente.

Semelhante aos achados de ALEXANDER *et al.*, (2011), NARVAEZ *et al.*, (2011) e LIMA *et al.*, (2013), a nova classificação teve uma sensibilidade significativamente maior (86,8%, $p < 0,001$) do que a classificação tradicional (62,3%) na identificação dos casos graves (Tabela 4). A maior sensibilidade da nova classificação resulta em uma melhor captura dos casos e uma conduta de tratamento adequada, diminuindo assim, a morbi-letalidade por dengue entre as crianças pois permite detectar os casos antes mesmo de se tornarem grave. Por outro lado, o novo guia de classificação de dengue da OMS preconiza que mesmo os casos que apresentam sinais de alarme também devem ter acompanhamento médico. Essa característica resulta em um aumento na internação em unidades de saúde e consequente sobrecarga no sistema de saúde, e é expresso por um

valor preditivo positivo (VPP) inferior (61,6%) do que o sistema tradicional (82,6%). Alguns estudos discutem o fato da nova classificação agrupar a maior parte dos casos como dengue com sinais de alarme, assim como observado nos casos analisados neste trabalho (Tabela 2), o que poderia ser um fator agravante para essa questão (NARVAEZ *et al.*, 2011; ZAKARIA *et al.*, 2014).

A menor sensibilidade da classificação tradicional (62,3%) é refletida pela presença de 76 casos não classificados (28,5%). Esses casos não apresentaram todos os critérios necessários para classificá-los como DHF ou DSS, possivelmente por causa da rigidez das definições ou devido à dificuldade em se obter o histórico de sangramento como a falta da prova do laço, por exemplo. Esta é uma técnica recomendada pela OMS, porém pouco utilizada pelos profissionais de saúde, sobretudo em cenários epidêmicos. Se esta prática poderia fornecer informações adicionais importantes para melhorar a conduta de crianças graves, ou se ela é específica para definir gravidade em dengue, ainda não está bem esclarecido. Além disso, devido ao fato deste teste poder ser negativo durante a síndrome do choque da dengue, ele não distinguiria SCD em casos de choque sem hemorragia como observado em alguns casos graves analisados nestes estudo (MAYXAY *et al.*, 2011).

Embora a nova classificação tenha sido descrita como mais eficaz do que a tradicional, controvérsias permanecem quanto a sua especificidade, que foi menor (73,0%) em comparação com a especificidade da tradicional (93,4%). Esta diferença é devida a uma definição mais restrita de gravidade em casos classificados como FHD\SCD. No entanto, aspectos da nova classificação também contribuem para esta menor especificidade, como por exemplo, a ausência de definições específicas da disfunção orgânica em casos de dengue, especialmente em crianças.

A hidratação excessiva pode exacerbar o acúmulo de líquido na cavidade torácica levando à insuficiência respiratória, que qualifica estes casos como dengue grave e pode explicar a proporção de desconforto respiratório na ausência de choque. Assim como o desconforto respiratório, a definição de disfunção hepática baseada nos níveis de transaminases (sem aumento de bilirrubina ou alteração da coagulação), também pode superestimar a gravidade. O único caso de comprometimento hepático grave observado neste estudo estava associado ao choque, podendo ser resultado de uma isquemia hepática (LEE *et al.*, 2012). Além disso, hemorragia grave e sintomas de distúrbios respiratórios

resultantes da coagulação intravascular disseminada e síndrome da angústia respiratória aguda, respectivamente, também foram consequências de choque. Portanto, todos casos de dengue grave com disfunção orgânica neste estudo foram associados ao choque, principalmente nos óbitos. HALSTEAD (2013), critica que a inclusão de acometimento de órgão na definição de casos graves poderia mascarar a real patogênese envolvida na forma grave da doença, pois estas manifestações poderiam estar associadas ao tratamento excessivo e não à evolução natural da doença. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que todas as disfunções orgânicas estavam associadas ao choque, possibilitando assim, uma melhor identificação e acompanhamento dos casos mais graves, principal objetivo da nova classificação.

Teoricamente, o choque poderia ser evitado se o extravasamento de plasma e a hipovolemia fossem detectados precocemente e tratados de forma adequada. No entanto, a letalidade ainda foi alta (3%) neste grupo de crianças, mesmo com hidratação ou intervenções precoces antes da internação (191/267; Tabela 2). Esse estudo não avaliou se o excesso de fluidos ou a falta de monitorização da progressão clínica antes da internação explica o pior prognóstico de algumas crianças. O tempo de internação foi semelhante entre os grupos e um pouco mais para os casos de dengue grave (Tabela 2), provavelmente como resultado de complicações como choque prolongado ou hipoperfusão de > 72 horas.

A alta frequência observada de sinais de alarme (53,2%) pode estar relacionada com a identificação e utilização desses sinais pelos pediatras do Rio de Janeiro como critérios de rotina para internação (Tabela 3)(GIBSON *et al.*, 2013). Os sinais de alarme, como a redução do número de plaquetas em crianças, seguida de dor abdominal e hemoconcentração em todos os grupos de classificação, indica que esses sinais foram os critérios mais reconhecidos de internação (Tabela 3), porém, o viés devido à hospitalização inviabilizou a avaliação dos sinais de alarme como preditores de gravidade neste estudo.

Em um estudo prospectivo desenvolvido por SAHANA AND SUJATHA (2014), o acúmulo de líquidos nas cavidades, alterações das transaminases, hepatomegalia e espessamento de vesícula foram identificados como fatores associados à gravidade em crianças internadas na Índia. Porém, estas observações podem variar por idade ou por região, devido a características intrínsecas da população, o que requer a aplicação de

estudos multicêntricos para esclarecer a definição de qual ou quais sinais de alarme poderiam ser de fato, ser indicadores de gravidade (HORSTICK *et al.*, 2014). Embora os sinais de alarme sejam considerados componentes essenciais para o reconhecimento precoce da doença potencialmente grave, não há as evidências atuais para quaisquer marcadores clínicos ou laboratoriais de dengue e novos desenhos de estudo são necessários no que diz respeito ao risco de progressão para a forma mais grave da doença.

A principal limitação deste estudo é o desenho retrospectivo, o que pode ter gerado falha no preenchimento de alguns sinais e sintomas, especialmente entre os casos menos graves, gerando assim um possível viés de classificação. No entanto, o rigoroso cuidado e gerenciamento dos protocolos clínicos padronizados utilizados neste estudo pode ter mitigado essa imprecisão na coleta de dados. Embora esta etapa tenha considerado os casos referentes aos três centros de referência pediátrica para dengue na cidade do Rio de Janeiro, foi um estudo descritivo, e a falta de uma amostra representativa limita a generalização dos resultados.

Apesar dessas limitações, os resultados mostraram a utilidade do sistema de classificação dengue da OMS de 2009 para a detecção de casos graves que não são classificados pelo sistema de classificação de dengue da OMS de 1997.

Por fim, o padrão de gravidade entre as crianças também permitiu-nos concluir que a inclusão de manifestações incomuns de dengue na nova classificação não mudou a ênfase do choque com consequente disfunção de órgãos, o principal fator que contribuiu para fatalidade dos casos. Todos os resultados desta etapa foram discutidos e publicados e estão discutidos no artigo em anexo (Anexo IV).

7.2 Segunda etapa: desenvolvimento de modelos de classificação

A dengue é uma doença multifatorial que envolve fatores intrínsecos dos pacientes, do vírus e da doença, apresentando perfis clínicos que variam desde casos assintomáticos até casos mais graves e fatais (PAWITAN 2011; HADINEGORO 2012).

Este estudo teve como objetivo desenvolver um sistema de classificação que auxiliasse os médicos no diagnóstico clínico e estadiamento da gravidade em casos suspeitos de dengue. Modelos computacionais vêm sendo aplicados neste contexto de modelagem e diagnóstico de dengue, porém um dos maiores desafios ainda se encontra

na definição de caso e na definição de preditores para casos graves de dengue (JU AND BRASIER, 2013).

Ao avaliar o questionário de coleta de dados aplicado para o estudo de evolução em casos suspeitos de dengue em um centro de referência, observou-se que o grande número de variáveis muitas vezes torna inviável o preenchimento do instrumento de pesquisa utilizado pelos médicos. A aplicação de técnicas multivariadas possibilitou investigar a estrutura dos dados e identificar informações redundantes. Das 93 variáveis pré-selecionadas, 64 foram utilizadas nesse estudo e por fim apenas 30 foram suficientes para análise (Figura 29 e 30).

O uso de análise multivariada em dados de saúde tem crescido com o aumento do poder computacional ao longo dos anos (LEYLAND AND GOLDSTEIN, 2001). A combinação de técnicas de interdependência tem sido utilizada para otimizar a avaliação da estrutura de dados de grandes dimensões (BARRADO 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2013). O uso de uma técnica de análise fatorial de dados mistos (quantitativos e qualitativos) possibilitou combinar as projeções de todas variáveis em uma mesma escala, na qual as variáveis qualitativas e quantitativas foram representadas pelas coordenadas no espaço. A complexidade dos dados estudados fica evidente ao considerar 30 dimensões para atingir 80% da variância explicada para o conjunto de dados, o que tornou relevante a utilização de uma segunda técnica para a seleção das variáveis (Figura 28). Como o intuito foi apenas transformar as variáveis de forma que pudesse calcular a distância entre elas no espaço através da análise de agrupamento, a avaliação de correlação, cosseno quadrado e contribuição de cada variável nas dimensões não foram levadas em consideração.

Uma rede neural SOM foi utilizada para identificar os padrões naturais presente nos casos suspeitos de dengue utilizando as 30 variáveis resultantes. De acordo com os resultados nas Figuras 31-34, os casos apresentaram um padrão de três grupos; um grupo reuniu os casos mais graves e menor faixa etária, outro um perfil mais “clássico” ou de dengue sem sinais de alarme e com faixa etária mais elevada e por fim, um grupo onde houve uma maior concentração de casos descartados para dengue (Tabelas 7 e 8).

Ao avaliar a distribuição da confirmação laboratorial entre os grupos observou-se que houve maior confirmação laboratorial nos grupos 2 e 3 (71,5% e 56,5%, Tabela 8).

A menor porcentagem de confirmação laboratorial no grupo 3 ou grupo dos graves e potencialmente grave que no grupo 2, pode ser atribuído a eventual erro de diagnóstico, já que em regiões endêmicas como o Rio de Janeiro é possível que pacientes com dengue sejam erroneamente diagnosticados como não-dengue (DAUMAS *et al.*, 2013). O grande número de infecções secundárias e consequente produção exacerbada de anticorpos não-neutralizantes, dificulta a detecção dos vírus e seus antígenos no sangue na fase aguda da doença, o que estaria associado a um eventual erro de diagnóstico ou casos falsos negativos.

Mesmo aplicando o SOM em um conjunto de dados balanceados entre menores de 15 anos e adultos, os indivíduos menores de 15 anos caracterizaram o grupo com maior frequência de casos graves e sinais de alarme (Grupo 3, Figura 35). Os primeiros casos graves por dengue no Brasil ocorreram em adultos logo após a introdução do DENV-2 no Rio de Janeiro na década de 90. Os perfis clínicos dos pacientes com dengue durante essa epidemia abrangiam desde um quadro clássico com recuperação rápida até quadros hemorrágicos fatais, iniciando com hemorragias espontâneas como petéquias e sangramento das gengivas (ZAGNE *et al.*, 1994). A faixa etária na epidemia de 2002, causada pela introdução do DENV-3 no RJ, era predominante de adultos com quadros clínicos incomuns caracterizados pelo acometimento de órgãos (NOGUEIRA *et al.*, 2005). Após 2007-2008, período de inclusão dos casos estudados, houve um aumento significativo no número de crianças acometidas pela forma mais grave da doença com elevada morbi-letalidade associada ao choque, devido à síndrome de extravasamento extra capilar. Esse cenário foi observado também em outras regiões do Brasil (TEIXEIRA *et al.*, 2009) com a maior letalidade se concentrando em crianças menores de um ano e adultos maiores de 70 descrito em estudos como os de VITA *et al.*, (2009). Nossos resultados mostram perfis clínicos diferentes associados a faixas etárias específicas (grupos 2 e 3 na Figura 35), demonstrando que a idade deve ser considerada na classificação e abordagem terapêutica dos casos.

Os pacientes do grupo 3 apresentaram uma maior proporção de manifestações clínicas como desconforto respiratório, hemorragias, enchimento capilar e hepatomegalia, além da maior frequência dos sinais de alarme: dor abdominal, acúmulo de líquidos (derrame pleural), vômitos persistentes, sonolência/confusão, aumento no

hematócrito e menor contagem de plaquetas (<50.000) (Tabela 7, Figura 35), enquanto que nos grupos 1 e 2 esses sintomas não foram frequentes. Em torno de 74% dos pacientes desse grupo foram classificados como dengue com sinais de alarme e dengue grave (Tabela 8) de acordo com a nova classificação da OMS (2009). Considerando que os dados se referem apenas à primeira consulta dos pacientes, esses resultados mostram que as variáveis clínicas consideradas sinais de alarme surgem precocemente nessa faixa etária, sendo portanto úteis para a triagem dos casos de dengue, no entanto, alguns estudos vêm sendo desenvolvidos para melhor definição do diagnóstico clínico de dengue, assim como melhor definição dos sinais de alarme e na previsão da gravidade dos casos (JAENISCH *et al.*, 2013).

No grupo 2, 62,7% dos casos foram classificados pelos especialistas como dengue sem sinais de alarme. Nesse grupo houve maior frequência de exantema, paladar alterado, tonteira e eritema, além de leucopenia (< 5000/mm³, Figura 35), esse mesmo perfil clínico foi identificado no estudo desenvolvido por DAUMAS *et al.*, (2013) como marcadores que diferenciam dengue de outras doenças febris. POTTS AND ROTHMAN (2008) em uma revisão sistemática de 10 estudos prospectivos e 5 de caso-controle encontrou que plaquetopenia e leucopenia ocorrem mais em pacientes com dengue que em outras doenças febris. Eles também identificaram variáveis como mialgia, artralgia, exantema, sinais de hemorragia, letargia, prostração e aumento do hematócrito foram os sintomas mais frequentes em pacientes adultos com dengue. A maior frequência desses sintomas no grupo 2, juntamente com maior concentração dos casos classificados como dengue sem sinais de alarme neste grupo, destaca a importância dessas manifestações clínicas como preditores do diagnóstico clínico de dengue.

Por outro lado, o grupo 1 apresentou maior frequência de tosse e leucocitose (Tabela 7 e Figura 35). Esse grupo também foi caracterizado por apresentar uma maior porcentagem de casos descartados para dengue (32%), quando comparados com os grupos 2 e 3 (14,4% e 6,6%, respectivamente). Em um estudo desenvolvido por GREGORY *et al.*, (2010) encontrou que trombocitopenia e ausência de tosse foram estatisticamente associados à casos de dengue em crianças, enquanto que leucopenia e ausência de inflamação na garganta diferenciou casos de dengue de outras doenças febris em adultos. A maior frequência de tosse e maior contagem de leucócitos no grupo 1, onde

houve maior porcentagem de casos descartados, pode ser um indício de que os casos desse grupo estariam associados às outras doenças febris *dengue-like* e seriam importantes na diferenciação de dengue de outras doenças febris agudas.

O objetivo em aplicar o SOM em casos suspeitos de dengue, desconsiderando a confirmação laboratorial dos casos foi avaliar a classificação considerando apenas dados clínicos do paciente, que é um dos objetivos da nova classificação para facilitar a abordagem clínico-terapêutica da doença. Os possíveis preditores clínicos de classificação encontrados poderiam auxiliar na classificação dos casos de dengue e na diferenciação de outras doenças febris que co-prevalecem em áreas endêmicas da dengue, principalmente na identificação desses casos ainda na atenção primária.

O SOM foi capaz de identificar três perfis diferentes em pacientes com suspeita de dengue. Considerando que este sistema já forneceria informações que auxiliariam o médico na conduta adequada de cada paciente, um modelo multinomial foi construído para cada grupo no intuito de classificá-los de acordo com o esquema proposto pela a OMS em 2009.

Ao construir o modelo multinomial para cada grupo, acoplado com o algoritmo genético, foi possível identificar características ou variáveis inerentes a cada modelo (Quadro 3). No grupo 1 onde houve a maior proporção de casos descartados, nenhuma variável foi específica do grupo, ou seja, todas as variáveis selecionadas para o modelo final eram compartilhadas com os demais grupos. No grupo 2, as variáveis exantema e plaquetas foram estatisticamente associadas ao perfil do grupo, enquanto que no grupo 3, as variáveis adenomegalia, sangramentos e hepatomegalia apareceram relacionadas especificamente a esse grupo. As variáveis dor abdominal e hemorragias permaneceram em todos os modelos do grupo e as demais variáveis apareceram em ao menos dois grupos. Especialistas definem a classificação de dengue como um espectro clínico ao invés de classes distintas (HADINEGORO, 2012) e esses resultados mostram a sobreposição de sinais e sintomas em pacientes suspeitos com dengue, o que dificulta muitas vezes a classificação correta dos casos pelos profissionais de saúde.

Ao testar a rede SOM com 228 pacientes, quase 40% deles foram alocados no grupo 3, grupo no qual houve a maior frequência de sinais de alarme e sinais de gravidade. Em torno de 40% dos pacientes foram alocados no grupo 2 ou grupo com perfil mais clássico

e apenas 20% ficaram no grupo 1, ou grupo misto com casos de dengue e casos descartados para dengue. Considerando que em torno de 80% desses pacientes foram alocados como dengue e apenas 20% no grupo misto, e que destes apenas 32% foram dengue, a rede conseguiu alocar corretamente grande parte dos pacientes com dengue.

Como esperado, os pacientes do conjunto de teste apresentaram perfis clínicos e classificações próximas ao conjunto de treino (Tabelas 9 e 10 e Figura 36). As Figuras 37, 38 e 39 mostraram as probabilidades calculadas pelos modelos multinomiais para cada paciente em cada grupo. Avaliando essas probabilidades foi possível observar que os modelos dos grupos 1 e 2 foram razoáveis na classificação dos casos, o que também pôde ser observado no cálculo das respectivas acurácias do diagnóstico clínico de dengue para cada grupo (61% e 64% nas Figuras 40 e 41, respectivamente) e menores índice de concordância com a classificação feita pelos especialistas (Kappa=0,34 e 0,7, respectivamente).

O fato de um caso classificado como dengue grave, ter sido alocado pelo SOM no grupo 1, dificultou a análise neste grupo, embora a taxa de detecção de casos descartados e dengue sem sinais de alarme foram maiores quando comparadas às outras classes neste mesmo grupo (Tabelas 11). O grupo 2 apresentou maior VPP na classe de casos classificados como dengue sem sinais de alarme e o maior VPN na classe de dengue grave, o que evidencia a habilidade do modelo desse grupo em diferenciar casos de dengue de dengue grave (Tabela 12). O grupo 3 foi o grupo com maior acurácia (75%) e maior concordância entre os grupos (Kappa=0,61) (Figura 42). Esse grupo também apresentou maior valor preditivo positivo para dengue com sinais de alarme e maior valor preditivo negativo para dengue grave (Tabela 13). Esses resultados sugerem que o modelo foi capaz de identificar e classificar corretamente os casos graves e potencialmente graves de dengue. Por outro lado, a dificuldade na diferenciação de dengue de outras doenças febris ficou evidente no grupo onde houve casos de dengue e casos descartados e a sobreposição de alguns sintomas entre dengue e outras doenças febris é uma questão que ainda precisa ser melhor avaliada (CHATERJI *et al.*, 2011; GREGORY *et al.*, 2010).

Ao excluir os casos descartados e avaliar apenas os casos de dengue, os modelos apresentaram uma maior acurácia de 82%, 82% e 80% (Figuras 43 a 45) respectivamente, e concordâncias moderada e substancial com a nova classificação da OMS (Kappa de

0,52, 0,50 e 0,68 respectivamente). Neste caso, observou-se também uma maior sensibilidade do grupo de variáveis que compõe o diagnóstico clínico de dengue sem sinais de alarme no grupo 1, embora houvesse um maior valor preditivo positivo desses casos no grupo 2, aproximando mais o perfil dos dois grupos (Tabelas 15 e 15). Os modelos 2 e 3 apresentaram uma maior sensibilidade e taxa de detecção dos sinais de alarme respectivamente (0,42 no grupo 3, Tabela 16) Esse resultado se aproxima mais da nova proposta da classificação da OMS em diferenciar os casos em dengue e dengue grave, embora, os sinais de alarme tenham sido detectados nos grupos 2 e 3 o que evidencia os diferentes espectros clínicos da dengue (WHO, 2009).

Ao avaliar a construção de um modelo multinomial sem o SOM e com as mesmas variáveis, observou-se uma acurácia de 0,63 e uma concordância limítrofe com a classificação do especialista ($Kappa = 0,40$) (Figura 46). Esse modelo apresentou menores sensibilidades e especificidades para todas as categorias e menor taxa de detecção de casos graves quando comparado com os modelos pré-definidos pelo SOM (Tabela 17), mesmo com a análise sem os casos descartados (Figura 47, Tabela 18), o que aumentou a acurácia do modelo, porém as sensibilidades e especificidades continuaram inferiores às dos modelos dos grupos pré-definidos pelo SOM e sem os casos descartados. Esses resultados comprovam a eficácia do uso de técnicas como redes neurais em auxiliar na construção de modelos de classificação, pois além de agrupar os casos suspeitos de dengue em três diferentes perfis facilitando o diagnóstico clínico, os modelos de classificação para cada grupo foram superiores.

Em uma abordagem parecida FAISAL, TAIB, AND IBRAHIM (2010) utilizaram o SOM para definir risco em paciente com dengue. Os autores encontraram 5 grupos, que de acordo com a presença ou ausência de preditores para gravidade de dengue, foram simplificados em dois grupos como alto e baixo risco. Os autores também destacaram que a aplicação de uma rede SOM juntamente com uma análise de agrupamento (K-médias) pode favorecer a identificação do risco em pacientes com dengue, além de facilitar a compreensão e separação dos grupos.

O SOM foi capaz de identificar três perfis diferentes de pacientes com dengue, portanto, o uso de uma abordagem computacional como redes neurais não-supervisionadas associada à um modelo multinomial foi válida para compreensão e

classificação clínica dos casos de dengue em um região endêmica como o Rio de Janeiro. A aplicação de outras técnicas supervisionadas como uma rede MFNN (*multilayer feed-forward neural network*) juntamente com o SOM para classificar os casos ou prever a gravidade têm sido abordada em outros estudos (IBRAHIM *et al.*, 2010; FAISAL, TAIB, AND IBRAHIM, 2012). Em ambos trabalhos foi encontrada uma acurácia de 70%, evidenciando a utilidade do uso de redes neurais como uma futura ferramenta para auxiliar os médicos no prognóstico de risco de pacientes com dengue. Neste trabalho uma abordagem metodológica diferente foi apresentada, na qual o SOM foi utilizado para avaliar grupos naturais juntamente com a construção de modelos multinomais de classificação de casos suspeitos de dengue, úteis na triagem dos pacientes suspeitos de dengue ainda na atenção primária.

Assim como destacado por FAISAL, TAIB, AND IBRAHIM (2012), investigações adicionais ainda são necessárias para a construção de um modelo para diagnóstico clínico de dengue e conseqüentemente previsão do risco de gravidade. Dentre elas vê-se a necessidade de se estudar a sobreposição dos sinais clínicos entre os grupos o que poderia ser feita aplicando uma rede Neuro-Fuzzy.

8. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados abrem novas perspectivas para a utilização das metodologias citadas no problema de classificação clínica de dengue, mas também estabelecem novas questões.

A comparação entre as classificações mostrou que o esquema proposto pela OMS em 2009 é superior para detecção de casos graves em crianças de uma região endêmica como o Rio de Janeiro.

Perfis clínicos associados às faixas etárias precisam ser melhor explorados, principalmente no que diz respeito à classificação dos casos graves e aplicação do novo esquema de classificação da OMS proposto em 2009.

O uso do SOM juntamente com um modelo de classificação, possibilitou a validação do diagnóstico clínico de dengue. O uso de tais ferramentas na atenção primária poderia auxiliar na conduta correta dos pacientes, seja diferenciando dengue de outras doenças febris, ou na identificação dos casos graves.

Estudos adicionais para melhor definição do diagnóstico clínico de dengue, melhor definição dos sinais de alarme e na previsão da gravidade dos casos são necessários.

O uso de outras abordagens e metodologias nessa questão ainda precisam ser melhor exploradas, e o desenvolvimento de um sistema que incorpore uma rede Neuro-Fuzzy, o que possibilitaria avaliar a sobreposição das manifestações clínicas da dengue e de outras doenças febris.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRESTI, A. 2007. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. Disponível em: http://www.planta.cn/forum/files_planta/introduction_to_categorical_data_analysis_805.pdf Acesso em: 15 outubro de 2014.
- ALEXANDER, N., BALMASEDA A., COELHO, I.C.B, DIMAANO, E., HIEN, T.T, HUNG, N., JANISCH, T., *et al.* 2011. “Multicentre Prospective Study on Dengue Classification in Four South-East Asian and Three Latin American Countries.” *Tropical Medicine & International Health: TM & IH* 16 (8): 936–48. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x.
- ALTMAN, D.G., AND BLAND, J.M. 1994. “Statistics Notes: Diagnostic Tests 1: Sensitivity and Specificity.” *BMJ* 308 (6943): 1552–1552. doi:10.1136/bmj.308.6943.1552.
- ARTERO, A.O. 2008. *Inteligência artificial teórica e prática*. Editora Libraria da Fisica.
- BANDYOPADHYAY, S., LUM, L.C.S., AND KROEGER, A. 2006. “Classifying Dengue: A Review of the Difficulties in Using the WHO Case Classification for Dengue Haemorrhagic Fever.” *Tropical Medicine & International Health: TM & IH* 11 (8): 1238–55. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01678.x.
- BARCELLOS, J.C.H., 2000. “Algoritmos Genéticos Adaptativos: Um Estudo Comparativo”. Dissertação de mestrado, São Paulo: Escola politécnica da Universidade de São Paulo.
- BARNIOL, J., GACZKOWSKI, R., BARBATO, E.V., DA CUNHA, R.V., SALGADO, D., MARTÍNEZ, E., SEGARRA, C.S. *et al.* 2011. “Usefulness and Applicability of the Revised Dengue Case Classification by Disease: Multi-Centre Study in 18 Countries.” *BMC Infectious Diseases* 11: 106. doi:10.1186/1471-2334-11-106.
- BARRADO, DOS SANTOS, J.C. 2012. “Uso de Método Multivariado Para Construção de Um Indicador Para Ocorrência de Dengue No Município Do Rio de Janeiro, Períodos de 2001-2002 E 2007-2008.” Dissertação de mestrado, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.
- BHATT, S., GETHING, P.W., BRADY, O.J., *et al.* 2013. “The Global Distribution and Burden of Dengue.” *Nature* 496 (7446): 504–7. doi:10.1038/nature12060.
- CARRASCO, L.R., LEO, Y.S., COOK, A.R., LEE, V.J., THEIN, T.L., GO, C.J. AND LYE, D.C. 2014. “Predictive Tools for Severe Dengue Conforming to World Health Organization 2009 Criteria.” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8 (7): e2972. doi:10.1371/journal.pntd.0002972.
- CHATERJI, S., ALLEN, J.C., CHOW, A., LEO, Y.S., AND OOI, E.E. 2011. “Evaluation of the NS1 Rapid Test and the WHO Dengue Classification Schemes for Use as Bedside Diagnosis of Acute Dengue Fever in Adults.” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 84 (2): 224–28. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0316.

- CORDEIRO, M. T. 2012. "Laboratory Diagnosis for Dengue." *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo* 54 Suppl 18 (October): S10–12.
- CROISSANT, Y. 2012. "Estimation of Multinomial Logit Models in R: The Mlogit Packages." <http://cran.r-project.org/web/packages/mlogit/vignettes/mlogit.pdf>.
- DAUMAS, R. P, PASSOS, S.R.L., OLIVEIRA, R.V.C., NOGUEIRA, R.M.R., GEORG, I., MARZOCHI, K.B.F. AND BRASIL, P. 2013. "Clinical and Laboratory Features That Discriminate Dengue from Other Febrile Illnesses: A Diagnostic Accuracy Study in Rio de Janeiro, Brazil." *BMC Infectious Diseases* 13: 77. doi:10.1186/1471-2334-13-77.
- "Dengue." 2014. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=40734. Acessado em: 22 de outubro de 2014.
- FAISAL, T., IBRAHIM, F. AND TAIB, M.N. 2008. "Analysis of Significant Factors for Dengue Infection Prognosis Using the Self Organizing Map." *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2008*: 5140–43. doi:10.1109/IEMBS.2008.4650371.
- FAISAL, T., TAIB, M.N AND IBRAHIM, F. 2010. "Reexamination of Risk Criteria in Dengue Patients Using the Self-Organizing Map." *Medical & Biological Engineering & Computing* 48 (3): 293–301. doi:10.1007/s11517-009-0561-x.
- FAISAL, T., TAIB, M.N AND IBRAHIM, F. 2012. "Neural Network Diagnostic System for Dengue Patients Risk Classification." *Journal of Medical Systems* 36 (2): 661–76. doi:10.1007/s10916-010-9532-x.
- FARRAR, J. J., HIEN, T.T., HORSTICK, O., HUNG, N.T., JAENISCH, T., JUNGHANNS, T., KROEGER, A. *et al.* 2013. "Dogma in Classifying Dengue Disease." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 89 (2): 198–201. doi:10.4269/ajtmh.13-0157.
- GIBSON, G., SOUZA-SANTOS, R., BRASIL, P., PACHECO, A.G., CRUZ, O.G., HONÓRIO, N.A., KUBELKA, C. AND CARVALHO, M.S. 2013. "From Primary Care to Hospitalization: Clinical Warning Signs of Severe Dengue Fever in Children and Adolescents during an Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil." *Cadernos De Saúde Pública* 29 (1): 82–90.
- GREENACRE, M. 2007. *Correspondence Analysis in Practice, Second Edition*. 2 edition. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC.
- GREENACRE, M, AND BLASIUS, J. eds. 2006. *Multiple Correspondence Analysis and Related Methods*. 1 edition. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC.
- GREGORY, C.J., SANTIAGO, L.M., ARGÜELLO, D.F., HUNSPERGER, E. AND TOMASHEK, K.M. 2010. "Clinical and Laboratory Features That Differentiate Dengue from Other Febrile Illnesses in an Endemic Area--Puerto Rico, 2007–2008." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 82 (5): 922–29. doi:10.4269/ajtmh.2010.09-0552.

- GUBLER, D.J. 2002. "Epidemic Dengue/dengue Hemorrhagic Fever as a Public Health, Social and Economic Problem in the 21st Century." *Trends in Microbiology* 10 (2): 100–103.
- GUBLER, D.J. 1998. "Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever." *Clinical Microbiology Reviews* 11 (3): 480–96.
- GUZMAN, M.G., HALSTEAD, S.B., ARTSOB, H., BUCHY, P., FARRAR, J., GUBLER, D.J., HUNSPERGER, E. *et al.* 2010. "Dengue: A Continuing Global Threat." *Nature Reviews. Microbiology* 8 (12 Suppl): S7–16. doi:10.1038/nrmicro2460.
- HADINEGORO, S.R.S. 2012. "The Revised WHO Dengue Case Classification: Does the System Need to Be Modified?" *Paediatrics and International Child Health* 32 Suppl 1 (May): 33–38. doi:10.1179/2046904712Z.00000000052.
- HAIR, J.F., BLACK, W.C. AND BABIN, B.J. 2013. *Multivariate Data Analysis: Pearson New International Edition*. 7 edition. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- HALSTEAD, S.B. 2007. "Dengue." *Lancet* 370 (9599): 1644–52. doi:10.1016/S0140-6736(07)61687-0.
- HALSTEAD, S.B. 2013. "Dengue: The Syndromic Basis to Pathogenesis Research. Inutility of the 2009 WHO Case Definition." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 88 (2): 212–15. doi:10.4269/ajtmh.12-0197.
- HAYKIN, S. 2001. *Redes Neurais - 2ed.* Bookman.
- HEATON, J. 2014. *Artificial Intelligence for Humans, Volume 2: Nature-Inspired Algorithms*. 1 edition. Heaton Research, Inc.
- HORSTICK, O., JAENISCH, T., MARTÍNEZ, E., KROEGER, A., SEE, L.L.C., FARRAR, J. AND RANZINGER, S.R. 2014. "Comparing the Usefulness of the 1997 and 2009 WHO Dengue Case Classification: A Systematic Literature Review." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 91 (3): 621–34. doi:10.4269/ajtmh.13-0676.
- IBRAHIM, F, FAISAL, T., MOHAMAD SALIM, M.I., AND TAIB, M.N. 2010. "Non-Invasive Diagnosis of Risk in Dengue Patients Using Bioelectrical Impedance Analysis and Artificial Neural Network." *Medical & Biological Engineering & Computing* 48 (11): 1141–48. doi:10.1007/s11517-010-0669-z.
- IBRAHIM, F., TAIB, M.N., WAN ABAS, W.A.B., GUAN, C.C. AND SULAIMAN, S. 2005. "A Novel Dengue Fever (DF) and Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) Analysis Using Artificial Neural Network (ANN)." *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 79 (3): 273–81. doi:10.1016/j.cmpb.2005.04.002.
- JAENISCH, T., SAKUNTABHAI, A., WILDER-SMITH, A. 2013. "Dengue Research Funded by the European Commission-Scientific Strategies of Three European Dengue Research Consortia." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7 (12): e2320. doi:10.1371/journal.pntd.0002320.
- JAIN, A.K. 2010. "Data Clustering: 50 Years beyond K-Means." *Pattern Recognition Letters*, Award winning papers from the 19th International Conference on Pattern

- Recognition (ICPR) 19th International Conference in Pattern Recognition (ICPR), 31 (8): 651–66. doi:10.1016/j.patrec.2009.09.011.
- JU, H., AND BRASIER, A.R. 2013. “Variable Selection Methods for Developing a Biomarker Panel for Prediction of Dengue Hemorrhagic Fever.” *BMC Research Notes* 6 (September): 365. doi:10.1186/1756-0500-6-365.
- KOHONEN, T. 1990. “The Self-Organizing Map.” *Proceedings of the IEEE* 78 (9): 1464–80. doi:10.1109/5.58325.
- KOHONEN, T. 1982. “Self-Organized Formation of Topologically Correct Feature Maps.” *Biological Cybernetics* 43 (1): 59–69. doi:10.1007/BF00337288.
- KOVÁCS, Z.L. 2002. *Redes Neurais Artificiais: Fundamentos E Aplicações*. 3ª ed. São Paulo: Editora Livraria da Física.
- KUHN, M. 2008. “Building Predictive Models in R Using the Caret Package.” *Journal of Statistical Software* 28 (5): 1–26.
- LANDIS, J.R., AND KOCH, G.G. 1977. “The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.” *Biometrics* 33 (1): 159. doi:10.2307/2529310.
- LÊ, S., JOSSE, S.J. AND HUSSON, F. 2008. “FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis.” *Journal of Statistical Software* 25 (1): 1–18.
- LEE, L.K., GAN, V.C., LEE, V.J., TAN, A.S., LEO, Y.S. AND LYE, D.C. 2012. “Clinical Relevance and Discriminatory Value of Elevated Liver Aminotransferase Levels for Dengue Severity.” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6 (6): e1676. doi:10.1371/journal.pntd.0001676.
- LEYLAND, A.H., AND GOLDSTEIN, H. 2001. “Multilevel Modelling of Health Statistics”. Edited Book. Disponível em: <http://eprints.gla.ac.uk/33985/>. Acessado em: 23 de julho de 2014.
- LIMA, F.R., CRODA, M.G., MUNIZ, D.A., GOMES, I.T., *et al.* 2013. “Evaluation of the Traditional and Revised World Health Organization Classifications of Dengue Cases in Brazil.” *Clinics (São Paulo, Brazil)* 68 (10): 1299–1304. doi:10.6061/clinics/2013(10)02.
- LIN, CY., HUANG, CH. AND CHEN, YH. 2013. “Classification of Dengue: The Clinical Use of World Health Organization 2009 Guideline.” *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi* 112 (2): 61–63. doi:10.1016/j.jfma.2012.06.005.
- LINDENBACH, B.D. AND RICE, C.M. 2001. “Flaviviridae: The Viruses and Their Replication.” *Fields Virology* 1: 991–1041.
- LOURENCO-DE-OLIVEIRA, R., HONORIO, N.A., CASTRO, M.G., *et al.* 2002. “Dengue Virus Type 3 Isolation from *Aedes Aegypti* in the Municipality of Nova Iguaçu, State of Rio de Janeiro.” *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 97 (6): 799–800.
- MACEDO, G.A., GONIN, M.L.C., PONE, S.M., CRUZ, O.G., NOBRE F.F. AND BRASIL, P. 2014. “Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro.” *PloS One* 9 (4): e96314. doi:10.1371/journal.pone.0096314.

- MACEDO, G.A., DE ARAÚJO, J.M.G., SCHATZMAYR, H.G., COSTA, F.A.C., DE FILIPPIS, A.M.B., DOS SANTOS, F.B. AND NOGUEIRA, R.M.R. 2013. “Virological Surveillance for Early Warning of Dengue Epidemics in the State of Rio de Janeiro, Brazil.” *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 107 (3): 141–46. doi:10.1093/trstmh/trs091.
- MACQUEEN, JB. 1967. “Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations”. Presented at the in Proceedings of 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. University of California Press.
- MAYXAY, M., PHETSOUVANH, R., MOORE, C.E., CHANSAMOUTH, V. VONGSOUVATH, M., SISOUPHONE, S., VONGPHACHANH, P., *et al.* 2011. “Predictive Diagnostic Value of the Tourniquet Test for the Diagnosis of Dengue Infection in Adults.” *Tropical Medicine & International Health: TM & IH* 16 (1): 127–33. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02641.x.
- MCCULLOCH, W.S. AND PITTS, W. 1990. “A Logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity. 1943.” *Bulletin of Mathematical Biology* 52 (1-2): 99–115; discussion 73–97.
- MINGOTI, S.A. 2005. *Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada*. Editora UFMG.
- “MINISTÉRIO DA SAÚDE - Dengue.” 2013. Disponível em : http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/flash/cartilha_dengue.html. Acessado em : 24 de junho de 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, AND SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. 2011. *Dengue: Diagnóstico E Manejo Clínico – Adulto E Criança*. 4. Ed. Brasília: Ministério da Saúde.
- NARVAEZ, F., GUTIERREZ, G., PÉREZ, M.A., ELIZONDO, D., NUÑEZ, A., BALMASEDA, A. AND HARRIS, E. 2011. “Evaluation of the Traditional and Revised WHO Classifications of Dengue Disease Severity.” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5 (11): e1397. doi:10.1371/journal.pntd.0001397.
- NASCIMENTO, A. DO, ALMEIDA, R.M.V.R., DE CASTILHO, S.R. AND INFANTOSI, A.F.C. 2013. “[Multiple correspondence analysis in the evaluation of hospital pharmacy services in Brazil].” *Cadernos De Saúde Pública* 29 (6): 1161–72.
- NASCIMENTO, A. 2011. “Avaliação de Farmácias Hospitalares Brasileiras Utilizando Análise de Correspondência Múltipla”. Dissertação de mestrado, Programa de Engenharia Biomédica-PEB/COPPE: Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ.
- NOGUEIRA, R.M., MIAGOSTOVICH, M.P., LAMPE, E. AND SCHATZMAYR, H.G. 1990. “Isolation of Dengue Virus Type 2 in Rio de Janeiro.” *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 85 (2): 253.
- NOGUEIRA, R.M., MIAGOSTOVICH, M.P., LAMPE, E., SOUZA, R.W., ZAGNE, S.M. AND SCHATZMAYR, H.G. 1993. “Dengue Epidemic in the Stage of Rio de Janeiro, Brazil, 1990-1: Co-Circulation of Dengue 1 and Dengue 2 Serotypes.” *Epidemiology and Infection* 111 (1): 163–70.

- NOGUEIRA, R.M., ZAGNE, S.M., MARTINS, I.S., LAMPE, E., MIAGOSTOVICH, M.P. AND SCHATZMAYR, H.G. 1991. “Dengue Haemorrhagic Fever/dengue Shock Syndrome (DHF/DSS) Caused by Serotype 2 in Brazil.” *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 86 (2): 269.
- NOGUEIRA, R.M.R., AND EPPINGHAUS, A.L.F. 2011. “Dengue Virus Type 4 Arrives in the State of Rio de Janeiro: A Challenge for Epidemiological Surveillance and Control.” *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 106 (3): 255–56.
- NOGUEIRA, R.M.R., DE ARAÚJO, J.M.G. AND SCHATZMAYR, H.G. 2007. “Dengue Viruses in Brazil, 1986-2006.” *Revista Panamericana de Salud Pública = Pan American Journal of Public Health* 22 (5): 358–63.
- NOGUEIRA, R.M.R., SCHATZMAYR, H.G., DE FILIPPIS, A.M.B., DOS SANTOS, F.B., DA CUNHA, R.V., COELHO, J.O., SOUZA, L.J. *et al.* 2005. “Dengue Virus Type 3, Brazil, 2002.” *Emerging Infectious Diseases* 11 (9): 1376–81. doi:10.3201/eid1109.041043.
- OSANAI, C.H, TRAVASSOS DA ROSA, A.P., TANG, A.T., DO AMARAL, R.S., PASSOS, A.D. AND TAUIL, P.L. 1983. “[Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report].” *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 25 (1): 53–54.
- PAGÈS, J. 2014. “Factorial analysis of qualitative and quantitative data Factorial analysis of qualitative and quantitative data both mixed and structured according to a hierarchy”. Presentaion, European University of Britany, Rennes, France. Disponível em: <https://www.rocq.inria.fr/axis/modulad///sda11/HCSDA11-Pages.pdf>. Acessado em 25 de novembro de 2014.
- PAWITAN, J.A. 2011. “Dengue Virus Infection: Predictors for Severe Dengue.” *Acta Medica Indonesiana* 43 (2): 129–35.
- PÉTROVIC, S. 2006. “A Comparison between the Silhouette Index and the Davies-Bouldin Index in Labelling IDS Clusters.” In *NORDSEC*, 53–64.
- “PORTAL DA SAÚDE DO RJ. Situação Epidemiológica Dadengue 2007-2010 (n.d.)” 2011. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/>. Acesso em 22 de julho de 2014.
- “PORTAL DA SAUDE DO RJ | Informação Em Saúde.” 2014. Disponível em: <http://www.saude.rj.gov.br/informacao-em-saude/952-tabnet/doencas-de-notificacao.html>. Acesso em 22 de outubro de 2014.
- POTTS, J.A., and Rothman, A.L. 2008. “Clinical and Laboratory Features That Distinguish Dengue from Other Febrile Illnesses in Endemic Populations.” *Tropical Medicine & International Health: TM & IH* 13 (11): 1328–40. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02151.x.
- R CORE TEAM. 2014. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>.
- RAO, V.S.H., AND KUMAR, M.N. 2012. “A New Intelligence-Based Approach for Computer-Aided Diagnosis of Dengue Fever.” *IEEE Transactions on Information*

Technology in Biomedicine: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 16 (1): 112–18. doi:10.1109/TITB.2011.2171978.

- RICO-HESSE, R. 2010. “Dengue Virus Virulence and Transmission Determinants.” *Current Topics in Microbiology and Immunology* 338: 45–55. doi:10.1007/978-3-642-02215-9_4.
- “RIO CONTRA DENGUE - PLANTÃO DENGUE - Detalhe.” 2013. Disponível em: http://www.riocontradengue.rj.gov.br/Site/Arq/fluxo_dengue.pdf. Acessado em 29 de abril de 2014.
- SAHANA, K S., AND SUJATHA, R. 2014. “Clinical Profile of Dengue Among Children According to Revised WHO Classification: Analysis of a 2012 Outbreak from Southern India.” *Indian Journal of Pediatrics*, July. doi:10.1007/s12098-014-1523-3.
- SANTAMARIA, R., MARTINEZ, E., KRATOCHWILL, S., SORIA, C., TAN, L.H., NUÑEZ, A., DIMAANO, E. *et al.* 2009. “Comparison and Critical Appraisal of Dengue Clinical Guidelines and Their Use in Asia and Latin America.” *International Health* 1 (2): 133–40. doi:10.1016/j.inhe.2009.08.006.
- SCHATZMAYR, H.G., NOGUEIRA, R.M.R AND TRAVASSOS DA ROSA, A.P. 1986. “An Outbreak of Dengue Virus at Rio de Janeiro--1986.” *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 81 (2): 245–46.
- SCRUCCA, L. 2012. “GA: A Package for Genetic Algorithms in R.” *Journal of Statistical Software* 53: 1–37.
- SIMMONS, C.P, FARRAR, J.J., NGUYEN, V.C. AND WILLS, B. 2012. “Dengue.” *The New England Journal of Medicine* 366 (15): 1423–32. doi:10.1056/NEJMra1110265.
- SIQUEIRA, J.B., MARTELLI, C.M.T., COELHO, G.E., SIMPLICIO, A.C.S. AND HATCH, D.L. 2005. “Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002.” *Emerging Infectious Diseases* 11 (1): 48–53. doi:10.3201/eid1101.031091.
- SRIKIATKHACHORN, A., ROTHMAN, A.L., GIBBONS, R.V., SITTISOMBUT, N., MALASIT, P., ENNIS, F.A., NIMMANNITYA, S. AND KALAYANAROOJ, S. 2011. “Dengue--How Best to Classify It.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 53 (6): 563–67. doi:10.1093/cid/cir451.
- TANG, K.F. AND OOI, E.E. 2012. “Diagnosis of Dengue: An Update.” *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 10 (8): 895–907. doi:10.1586/eri.12.76.
- TEIXEIRA, M.G., COSTA, M.C.N., COELHO, G.E. AND BARRETO, M.L. 2008. “Recent Shift in Age Pattern of Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil.” *Emerging Infectious Diseases* 14 (10): 1663. doi:10.3201/eid1410.071164.
- TEIXEIRA, M.G., COSTA, M.C.N., BARRETO, F. AND BARRETO, M.L. 2009. “Dengue: Twenty-Five Years since Reemergence in Brazil.” *Cadernos de Saúde Pública* 25 (January): S7–S18. doi:10.1590/S0102-311X2009001300002.

- TEIXEIRA, M.G., SIQUEIRA, J.B., FERREIRA, G.L.C., BRICKS, L. AND JOINT, G. 2013. “Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000-2010): A Systematic Literature Search and Analysis.” *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7 (12): e2520. doi:10.1371/journal.pntd.0002520.
- TIBSHIRANI, R., WALTHER, G. AND HASTIE, T. 2001. “Estimating the Number of Clusters in a Data Set via the Gap Statistic.” *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 63 (2): 411–23. doi:10.1111/1467-9868.00293.
- VITA, W.P., NICOLAI, C.C.A, DE AZEVEDO, M.B., DE SOUZA, M.F. AND BARAN, M. 2009. “Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença.” *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd* 7 (1): 11–14.
- WARD, J. 1963. “Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function.” *Journal of the American Statistical Association* 58 (301): 236–44. doi:10.1080/01621459.1963.10500845.
- WINSLOW, R.L., TRAYANOVA, N., GEMAN, D. AND MILLER, M.I. 2012. “Computational Medicine: Translating Models to Clinical Care.” *Science Translational Medicine* 4 (158): 158rv11. doi:10.1126/scitranslmed.3003528.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1997. *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. 2nd edition. <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2009. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Geneva, Switzerland. http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue_9789241547871/en/.
- ZAGNE, S.M, ALVES, V.G., NOGUEIRA, R.M.R., MIAGOSTOVICH, M.P., LAMPE, E. AND TAVARES, W. 1994. “Dengue Haemorrhagic Fever in the State of Rio de Janeiro, Brazil: A Study of 56 Confirmed Cases.” *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88 (6): 677–79.
- ZAKARIA, Z., ZAINORDIN, N.A., SIM, B.L.H., ZAID, M., HARIDAN, U.S., AZIZ, A.T.A., SHUEB, R.H. *et al.* 2014. “An Evaluation of the World Health Organization’s 1997 and 2009 Dengue Classifications in Hospitalized Dengue Patients in Malaysia.” *Journal of Infection in Developing Countries* 8 (7): 869–75.
- ZUCHINI, M.H. 2003. “Aplicações de Mapas Auto-Organizáveis Em Mineração de Dados E Recuperação de Informação”. Mestrado, Campinas-SP, Brasil: UNICAMP-Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000313927&fd=y>.

DENGUE NA MÃE		1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	
VACINA F. AMARELA (< 10 ANOS)		1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	
		VIAGEM NOS ÚLTIMOS 30 DIAS	
		1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	
Período de deslocamento	Local da viagem / Município	UF	País
Ida: ____/____/____			
Volta: ____/____/____			

IV - HISTÓRIA CLÍNICA

IV.a. Comorbidades

1. DIABETES MELLITUS	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	9. DOENÇA IMUNOSSUPRESSORA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
2. DPOC	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	10. USO DE DROGA IMUNOSSUPRESSORA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
3. ASMA BRÔNQUICA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	11. USO DE ANTICOAGUL. / ANTIAGREGANTES	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
4. RINITE	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	12. USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
5. HIPERTENSÃO ARTERIAL	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	13. TABAGISMO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
6. DOENÇA CARDÍACA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	14. ALCOOLISMO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
7. DOENÇA HEMATOLOGICA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	15. USO DE DROGAS ILÍCITAS	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
8. DOENÇA AUTO-IMUNE QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	16. USO DE PARACETAMOL DOSE DIÁRIA DE PARACETAMOL: _____ MG	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
17. DESNUTRIÇÃO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	18. DOENÇA NEURO-MUSCULAR	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
19. OBESIDADE	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	20. OUTROS: _____	

Historia Clinica:

Início febre: ___/___/___	Início do Quadro: ___/___/___
Término febre: ___/___/___	
FEBRE (MAIOR T. AX. NO PERÍODO)	___, ___ °C <input type="checkbox"/> Não aferida

Data da Consulta	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
DOR/ MAL ESTAR GERAL	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
CEFALÉIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
DOR RETRORBITÁRIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
PROSTRAÇÃO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
MIALGIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
ARTRALGIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
PALADAR ALTERADO (GOSTO METÁLICO/AMARGO)	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
ANOREXIA/RECUSA ALIMENTAR	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
VÔMITOS	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
DOR ABD.	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
DIARRÉIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
DISPNEIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
TOSSE E/OU GORIZA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
HISTÓRIA DE HIPOTENSÃO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
TONTEIRA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
SONOLÊNCIA/IRRITABILIDADE Dt início / /	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> NA
SINT. NEUROLÓGICOS** Dt início / /	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Especificar: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Especificar: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Especificar: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Especificar: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Especificar: _____
EXANTEMA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____
PRURIDO Dt início / /	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
SANGRAMENTO Dt início ___/___/___	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	<input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____
PETÉQUIAS Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO Localização: _____
OUTROS	DESCREVER: _____ _____	DESCREVER: _____ _____	DESCREVER: _____ _____	DESCREVER: _____ _____	DESCREVER: _____ _____

** ALT. DO COMPORTAMENTO E / OU NERVO CRANIANO; PARESIA; PERDA DA SENSIBILIDADE / HIPERESTESIA; MENINGITE

V - EXAME FÍSICO -

DATA: / / / / /

ESTADO GERAL	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI
TEMP. AXILAR (>)	___, ___ °C				
Δ FREQ. CARDÍACA	___ bpm				
Δ FREQ. RESPIRATÓRIA	___ irpm				
PA SENTADO (<)	___ / ___ <input type="checkbox"/> NA				
PA DEITADO (<)	___ / ___	___ / ___	___ / ___	___ / ___	___ / ___
Δ PAS	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___
Δ PA MÉDIA	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___
DISPNEIA/ BATIMENTO DE ASA DO NARIZ/ESFORÇO RESP/RETRAÇÃO INTERCOSTAL	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
DESIDRATAÇÃO	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI
PALIDEZ CUTÂNEO-MUCOSA	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI
ICTERÍCIA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
CIANOSE	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
HIPEREMIA CONJUNTIVAL/CONGESTÃO OCULAR	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não
ÉRITEMA/ RUBOR VASODILATAÇÃO LOCALIZAR:-----	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI
SONOLÊNCIA/ CONFUSÃO MENTAL/COMA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____
AGITAÇÃO/ IRRITABILIDADE (CHORO PERSISTENTE)	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA

DATA	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
SINAIS DE IRRIT. MENINGEA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ALT. CAVOROFARIN QUAL:	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
SANGRAMENTO LOCAL: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ADENOMEGALIAS LOCALIZAÇÃO:	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
EXANTEMA LOCALIZAÇÃO:	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
PETÉQUIAS/EQUIMOSSES LOCALIZAÇÃO:	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
AUSCULTA PULMONAR ALTERADA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
D. PLEURAL (SINAIS) 1*	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
D. PERICÁRDICO (SINAIS) 2*	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ARRITMIA QUAL:	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ABDOME DOLOR. À PALP.	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
HEPATOMEGALIA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ESPLENOMEGALIA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
DISTENSÃO ABDOMINAL/ASCITE (SINAIS) 3*	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
EDEMAS LOCALIZAÇÃO:	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI

1*- ↓Murmúrio vesicular e ↓frêmito tóraco-vocal

2*- Abafamento de bulhas, turgência jugular, alterações Rx Tórax, ECG e/ou ecocardiograma

3*- Distensão abdominal, Maciez de Decúbito

VI - SINAIS DE ALARME

1. AGITAÇÃO / IRRITABILIDADE Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	7. DESCONF. RESPIRATÓRIO Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
2. SONOLÊNCIA / CONFUSÃO MENTAL Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	8. DOR ABDOMINAL INTENSA* Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
3. VÔMITOS PERSISTENTES Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	9. HEPATOMEGALIA DOLOROSA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
4. LIPOTÍMIA / HIPOT POSTURAL Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	10. HEMORRAGIAS IMPORT. ** Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
5. OLIGÚRIA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	11. AUMENTO SÚBITO DE Hto*** Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
6. HIPOTERMIA / QUEDA SÚB. TEMP *. Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	12. QUEDA BRUSCA DE PLAQ. **** Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI

* Queixa principal ou uma das queixas principais

** Hematêmese (H) / Melena (M) / Metrorragia (Met)

*** Elevação do hematócrito em paciente sem condições de hidratação oral (TRO) ou em vigência de TRO

**** Plaquetometria < 50000/mm³

VII - SINAIS DE CHOQUE

HIPOTENSÃO ARTERIAL Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	PULSO RÁPIDO E FINO Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
PA CONVERGENTE (PA DIFERENCIAL < 20mmHg) Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	ENCHIMENTO CAPILAR > 2 seg/ PCP ALT Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
EXTREMIDADES FRIAS / CIANOSE Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	REDUÇÃO DA DIURESE ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI

VIII- COMPLICAÇÕES

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	CIVD ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	FALÊNCIA MÚLTIPLA ORGÂNICA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
RECRUDESCÊNCIA DA FEBRE ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INFECÇÃO SECUNDÁRIA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
HIPERTENSÃO / HIPERVOLEMIA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	OUTRAS QUAL: ___/___/___	

IX- LOCAL DE ATENDIMENTO E INTERNAÇÃO

<input type="checkbox"/> AMBULATÓRIO DATA: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___	<input type="checkbox"/> INTERNAÇÃO ENFERMARIA INÍCIO: ___/___/___ ALTA: ___/___/___	<input type="checkbox"/> UI INÍCIO: ___/___/___ ALTA: ___/___/___	<input type="checkbox"/> CTI INÍCIO: ___/___/___ ALTA: ___/___/___
---	--	---	--

X – TERAPÊUTICA

X.a – ATENDIMENTOS E ENCAMINHAMENTOS PRÉVIOS – UNIDADES

Local: _____	Local: _____	Local: _____	Local: _____
Data: ___/___/___	Data: ___/___/___	Data: ___/___/___	Data: ___/___/___
HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____	Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____	Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____	Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____
Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI	Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI	Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI	Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI

X.b – AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

USO DE AMINAS QUAL (s): _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
USO DE INOTRÓPICO QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
USO DE DIURÉTICO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
SUORTE VENTILATÓRIO TIPO: 1. _____ 2. _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
USO DE COLÓIDE	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Diálise Peritoneal	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Hemodiálise	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Drenagem de líquido extravascular Local: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Transfusão de Hemoderivados Qual: 1. _____ 2. _____ 3. _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	DIAS: ___/___/___ ___/___/___/___/___ ___/___/___ ___/___/___/___/___

Data	Peso (Kg)	HV (ml/12h) (ml/24h)	Diurese (ml/dia)	Balanço Hídrico (ml)	Congestão Pulmonar (Rx)	Sat O2 (%) c/s cateter O2
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	
/ /					1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	

XI- EXAMES LABORATORIAIS

XI.a. Hemograma

Data da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
RDW					
Hematóc. (%)					
Hemoglob. (g/dl)					
Leucometria (/mm ³)					
Neutrófilos					
Bas.					
Eos.					
Bastão					
Seg.					
Mie.					
Meta					
Linfócitos/ atípicos					
Monócitos					
Plaquetas (/mm ³)					
VHS					
PCRt					

XI.b. VHS e Bioquímica

Dt. da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Glicose					
Uréia					
Creat					
Ptns totais					
Alb					
TGO					
TGP					
CK					
Na ⁺					
K ⁺					
amilase					
lipase					
LDH					
lactato					
Bb totais					
Bb direta					

XI.c. Coagulograma

Data da Coleta		/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
TAP	Seg					
	Ativ					
	INR					
PTT	Seg					
	RPC					
Fibrinogênio						
PDF						

XI.d. Gasometria arterial

Data da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
pH						
PaO2						
Pa CO2						
HCO3-						
BE						
SO2						
FiO2						

XI.e. Exame de Imagem e Outros

Data do Exame	/ /	/ /	/ /
Rx. de Tórax	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR
Data do Exame	__/__/__	__/__/__	__/__/__
ECG	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR

Data do Exame	___/___/___	___/___/___	___/___/___
ECO	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR
Data do Exame	___/___/___	___/___/___	___/___/___
EDA	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR
Data do Exame	___/___/___	___/___/___	___/___/___
US Abdome	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR
Data do Exame	___/___/___	___/___/___	___/___/___
US tórax	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR
Data do Exame	___/___/___	___/___/___	___/___/___
TC de _____	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR

XI.f Imunossorologia e Virologia

Data da Coleta	PCR	IgM	IgG	NS1
___/___/___	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado
___/___/___	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado

XII – CONCLUSÃO E DIAGNÓSTICO FINAL

Evolução do caso	ESTADIAMENTO	Diagnóstico do Caso
1. <input type="checkbox"/> CURA 2. <input type="checkbox"/> ÓBITO 3. <input type="checkbox"/> TRANSFERÊNCIA	1. <input type="checkbox"/> A 2. <input type="checkbox"/> B 3. <input type="checkbox"/> C 4. <input type="checkbox"/> D	1. <input type="checkbox"/> DENGUE SEM COMPLICAÇÕES 2. <input type="checkbox"/> DENGUE COM COMPLICAÇÕES 3. <input type="checkbox"/> FHD 4. <input type="checkbox"/> SCD

11. ANEXO 2 – TABELAS

Tabela 21. Modelo de regressão logística multinomial do grupo 1.

Grupo 1	DSSA [#]			DCSA [*]			DG ^{**}		
	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor
Intercepto	-0,1890	0,4548	0,6777	-2,5525	0,8996	0,0045	-34,4213	0,1774	0,0523
Sexo	-0,5077	0,3397	0,1351	-0,6728	0,5174	0,1934	16,3052	9,7378	0,0940
Cefaleia	0,7378	0,4861	0,1290	1,2515	0,8668	0,1488	-9,5098	5,0524	0,0598
Petéquias	82,2822	10694	0,9938	83,1518	10694	0,9937	75,7725	10694	0,9943
Paladar alterado	-0,3225	0,3778	0,3932	1,4323	0,5467	0,0088	-2,9363	2,4820	0,2367
Disúria	0,1881	0,4044	0,6416	1,1275	0,5733	0,0492	10,6865	5,1496	0,0379
Tosse	0,1569	0,4067	0,6995	-1,6862	0,8469	0,0464	9,9417	4,9110	0,0429
Náusea	0,7491	0,8376	0,3711	-17,136	4432	0,9969	-38,8619	6509	0,9952
Dor abdominal	0,3135	0,4457	0,4818	-0,2049	0,6385	0,7482	14,2304	6,3567	0,0251
Tonteira	0,4433	0,4860	0,3616	0,1423	0,7102	0,8411	-16,2446	15,093	0,2818
Ausculta Pulmonar	18,2096	16207	0,9991	36,7979	16802	0,9982	-10,7395	20132	0,9995
Hemorragia	2,4721	21689	0,9999	23,0276	15543	0,9988	47,8451	15543	0,9975
Sono/Confusão	-1,2332	1,3179	0,3494	-0,2315	1,4476	0,8729	13,3828	7,1678	0,0618
Aumento do hematócrito	-16,9054	17856	0,9992	19,3364	12121	0,9987	39,4955	12121	0,9974
Desconforto respiratório	-85,1956	15524	0,9956	-72,0873	18838	0,9969	11,7463	5651	0,9983
Idade	-0,2988	0,1898	0,1154	-1,0211	0,3376	0,0024	-5,7969	3,3560	0,0841
Leucograma	-0,4964	0,1789	0,0055	-0,3795	0,2719	0,1627	-3,6228	1,9334	0,0609

*Dengue sem sinais de alarme, # com sinais de alarme, **Dengue Grave, \neg intervalo de confiança de 95%.

Tabela 22. Modelo de regressão logística multinomial do grupo 2.

Grupo 2	DSSA [#]			DCSA [*]			DG ^{**}		
	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor
Intercepto	1,3022	0,2723	1,73e-06	-0,4630	0,3628	0,2018	-7,3877	2,4399	0,0024
Exantema	1,0506	0,4069	0,0098	0,9973	0,4777	0,0368	2,9962	1,4212	0,0350
Petéquias	-2,0250	0,5883	0,0005	-0,7862	0,6635	0,2360	-18,3792	2650,6	0,9944
Paladar alterado	0,5273	0,3857	0,1715	0,9334	0,4582	0,0416	2,1236	1,3880	0,1260
Tosse	-0,9304	0,4008	0,0202	-0,4777	0,4897	0,3293	-1,3807	1,3633	0,3111
Dor abdominal	-0,5348	0,4738	0,2589	-0,6380	0,5980	0,2860	3,5542	1,6841	0,0348
Tonteira	1,5281	0,5394	0,0046	0,2914	0,6417	0,6496	1,6069	1,2801	0,2093
Desidratação	-0,8563	0,4382	0,0506	0,1760	0,4948	0,7219	-0,0307	1,1426	0,9785
Vômito Persistente	-18,7966	80573	0,9981	-0,0318	1,5563	0,9836	5,4577	2,4069	0,0233
Hemorragia	-1,7048	15727	0,9999	18,4755	11611	0,9987	22,0807	11611	0,9984
Sono/Confusão	-1,1164	16921	0,9999	19,9770	13214	0,9987	5,4934	17262	0,9997
Queda de plaquetas	17,7430	8193	0,9982	20,3288	8193	0,9980	5,0087	9696	0,9995
Enchimento capilar	-17,9757	39075	0,9996	-39,3071	35778	0,9991	33,0514	28412	0,9990
Plaquetas	-0,1409	0,1829	0,4410	-0,4935	0,2237	0,0273	1,2316	0,6568	0,0607

*Dengue sem sinais de alarme, # com sinais de alarme, **Dengue Grave, \neg Casos não classificados por falta de dados.
 \neg intervalo de confiança de 95%.

Tabela 23. Modelo de regressão logística multinomial do grupo 3.

Grupo 3	DSSA [#]			DCSA [*]			DG ^{**}		
	β	Erro padrão	p-valor	β	Erro padrão	p-valor	β	Erro padrão	p-valor ⁻
Intercepto	1,7334	0,4959	0,0004	0,2275	0,5191	0,6611	-3,0580	0,8488	0,0003
Dor abdominal	-0,7711	0,5581	0,1671	-0,0026	0,5361	0,9959	0,9805	0,7034	0,1633
Desidratação	-0,1287	0,6175	0,8348	0,2436	0,5863	0,6777	1,2318	0,6859	0,0725
Adenomegalia	0,8834	0,9375	0,3460	0,9010	0,9198	0,3273	1,8668	1,1317	0,0990
Sangramentos	0,1840	1,1701	0,8750	1,7078	1,0885	0,1166	2,4395	1,1759	0,0380
Hepatomegalia	-1,1996	1,1080	0,2789	0,8448	0,8416	0,3154	0,9130	0,8946	0,3074
Vômitos persistentes	-3,4606	1,1738	0,0031	-1,3659	0,6655	0,0401	-1,6772	0,8118	0,0388
Hemorragia	-2,0515	1,2910	0,1120	-0,7456	0,8794	0,3965	1,4846	0,9261	0,1089
Aumento do hematócrito	0,1391	0,7923	0,8606	1,1974	0,6968	0,0857	1,1869	0,7729	0,1246
Queda de plaquetas	0,6150	0,6240	0,3243	1,9714	0,5889	0,0008	1,5418	0,7488	0,0395
Desconforto respiratório	-17,2679	2772,2	0,9950	-0,8704	1,2718	0,4937	3,4491	1,1837	0,0035
Enchimento capilar	15,3181	3084,5	0,9960	15,9588	3084,5	0,9958	18,5782	3084,5	0,9951
Idade	-0,2712	0,2507	0,2792	0,0033	0,2414	0,9890	-0,8930	0,3730	0,0166

*Dengue sem sinais de alarme, # com sinais de alarme, **Dengue Grave, -Casos descartados para dengue, - intervalo de confiança de 95%.

Tabela 24. Probabilidades por categoria dos indivíduos testados para o grupo 1 e comparação entre as classificações do modelo proposto e do especialista.

Paciente	Probabilidades				Resultados	
	DESC	DSSA	DCSA	DG	Modelo	Especialistas
[1,]	0,27	0,70	0,04	0,00	DSSA	DESC
[2,]	0,08	0,00	0,61	0,31	DG	DG
[3,]	0,00	0,00	1,00	0,00	DCSA	DCSA
[4,]	0,00	0,00	0,00	1,00	DG	DG
[5,]	0,00	0,00	1,00	0,00	DCSA	DCSA
[6,]	0,00	0,66	0,34	0,00	DSSA	DCSA
[7,]	0,22	0,74	0,04	0,00	DSSA	DSSA
[8,]	0,33	0,62	0,05	0,00	DSSA	DSSA
[9,]	0,33	0,59	0,08	0,00	DSSA	DSSA
[10,]	0,85	0,09	0,06	0,00	DESC	DSSA
[11,]	0,36	0,53	0,11	0,00	DSSA	DSSA
[12,]	0,28	0,47	0,25	0,00	DSSA	DSSA
[13,]	0,27	0,63	0,10	0,00	DSSA	DESC
[14,]	0,35	0,48	0,17	0,00	DSSA	DSSA
[15,]	0,36	0,58	0,06	0,00	DSSA	DCSA
[16,]	0,44	0,45	0,11	0,00	DSSA	DCSA
[17,]	0,61	0,33	0,06	0,00	DESC	DSSA
[18,]	0,27	0,61	0,12	0,00	DSSA	DSSA
[19,]	0,44	0,46	0,10	0,00	DSSA	DSSA
[20,]	0,23	0,72	0,04	0,00	DSSA	DESC
[21,]	0,50	0,47	0,03	0,00	DESC	DESC
[22,]	0,49	0,45	0,06	0,00	DESC	DESC
[23,]	0,23	0,77	0,00	0,00	DSSA	DSSA
[24,]	0,17	0,83	0,00	0,00	DSSA	DSSA

[25,]	0,28	0,67	0,06	0,00	DSSA	DSSA
[26,]	0,59	0,40	0,01	0,00	DESC	DSSA
[27,]	0,43	0,37	0,20	0,00	DESC	DCSA
[28,]	0,27	0,28	0,45	0,00	DCSA	DESC
[29,]	0,30	0,52	0,13	0,06	DSSA	DESC
[30,]	0,28	0,28	0,44	0,00	DCSA	DESC
[31,]	0,48	0,46	0,06	0,00	DESC	DESC
[32,]	0,61	0,38	0,02	0,00	DESC	DESC
[33,]	0,28	0,33	0,39	0,00	DCSA	DSSA
[34,]	0,35	0,44	0,21	0,00	DSSA	DSSA
[35,]	0,81	0,19	0,01	0,00	DESC	DESC
[36,]	0,25	0,51	0,24	0,00	DSSA	DSSA
[37,]	0,21	0,54	0,25	0,00	DSSA	DSSA
[38,]	0,32	0,40	0,27	0,00	DSSA	DSSA
[39,]	0,45	0,46	0,09	0,00	DSSA	DESC
[40,]	0,55	0,42	0,03	0,00	DESC	DCSA
[41,]	0,00	0,27	0,73	0,00	DCSA	DSSA
[42,]	0,35	0,59	0,06	0,00	DSSA	DSSA
[43,]	0,20	0,66	0,14	0,00	DSSA	DSSA
[44,]	0,42	0,52	0,06	0,00	DSSA	DSSA
[45,]	0,38	0,55	0,07	0,00	DSSA	DSSA
[46,]	0,51	0,48	0,01	0,00	DESC	DSSA
[47,]	0,26	0,65	0,09	0,00	DSSA	DSSA

Tabela 25. Probabilidades por categoria dos indivíduos testados para o grupo 2 e comparação entre as classificações do modelo proposto e do especialista.

Paciente	Probabilidades				Resultados	
	DESC	DSSA	DCSA	DG	Modelo	Especialistas
[1,]	0,09	0,66	0,25	0,00	DSSA	DSSA
[2,]	0,29	0,61	0,09	0,01	DSSA	DSSA
[3,]	0,02	0,94	0,04	0,00	DSSA	DSSA
[4,]	0,04	0,76	0,19	0,00	DSSA	DSSA
[5,]	0,00	0,00	1,00	0,00	DCSA	DCSA
[6,]	0,14	0,61	0,25	0,00	DSSA	DSSA
[7,]	0,19	0,69	0,11	0,00	DSSA	DSSA
[8,]	0,00	0,01	0,99	0,00	DCSA	DCSA
[9,]	0,14	0,73	0,13	0,00	DSSA	DCSA
[10,]	0,13	0,59	0,28	0,00	DSSA	DSSA
[11,]	0,00	0,12	0,88	0,00	DCSA	DCSA
[12,]	0,00	0,00	0,00	1,00	DG	DG
[13,]	0,00	0,03	0,97	0,00	DCSA	DCSA
[14,]	0,27	0,46	0,27	0,00	DSSA	DSSA
[15,]	0,17	0,45	0,37	0,01	DSSA	DCSA
[16,]	0,22	0,70	0,08	0,00	DSSA	DESC

[17,]	0,10	0,82	0,08	0,01	DSSA	DCSA
[18,]	0,04	0,75	0,21	0,00	DSSA	DCSA
[19,]	0,31	0,57	0,11	0,01	DSSA	DCSA
[20,]	0,14	0,41	0,45	0,00	DCSA	DCSA
[21,]	0,00	0,25	0,75	0,00	DCSA	DSSA
[22,]	0,04	0,78	0,17	0,01	DSSA	DESC
[23,]	0,22	0,70	0,08	0,00	DSSA	DSSA
[24,]	0,24	0,69	0,07	0,00	DSSA	DESC
[25,]	0,06	0,79	0,10	0,05	DSSA	DSSA
[26,]	0,04	0,76	0,20	0,00	DSSA	DESC
[27,]	0,04	0,75	0,21	0,00	DSSA	DESC
[28,]	0,14	0,42	0,44	0,00	DCSA	DCSA
[29,]	0,50	0,28	0,22	0,00	DESC	DCSA
[30,]	0,27	0,46	0,27	0,00	DSSA	DCSA
[31,]	0,07	0,79	0,13	0,00	DSSA	DSSA
[32,]	0,08	0,81	0,11	0,00	DSSA	DCSA
[33,]	0,34	0,51	0,15	0,00	DSSA	DESC
[34,]	0,29	0,43	0,27	0,00	DSSA	DSSA
[35,]	0,21	0,70	0,10	0,00	DSSA	DSSA
[36,]	0,18	0,69	0,13	0,00	DSSA	DCSA
[37,]	0,37	0,51	0,12	0,00	DSSA	DESC
[38,]	0,21	0,70	0,09	0,00	DSSA	DESC
[39,]	0,17	0,68	0,15	0,00	DSSA	DESC
[40,]	0,24	0,43	0,33	0,00	DSSA	DESC
[41,]	0,23	0,70	0,07	0,00	DSSA	DESC
[42,]	0,22	0,70	0,09	0,00	DSSA	DSSA
[43,]	0,21	0,70	0,10	0,00	DSSA	DESC
[44,]	0,15	0,66	0,19	0,00	DSSA	DESC
[45,]	0,42	0,50	0,08	0,00	DSSA	DESC
[46,]	0,21	0,70	0,09	0,00	DSSA	DSSA
[47,]	0,28	0,46	0,25	0,00	DSSA	DESC
[48,]	0,19	0,69	0,11	0,00	DSSA	DESC
[49,]	0,00	0,00	1,00	0,00	DCSA	DESC
[50,]	0,17	0,67	0,16	0,00	DSSA	DSSA
[51,]	0,04	0,77	0,18	0,01	DSSA	DESC
[52,]	0,01	0,92	0,05	0,02	DSSA	DSSA
[53,]	0,00	0,14	0,86	0,00	DCSA	DG
[54,]	0,00	0,04	0,96	0,00	DCSA	DCSA
[55,]	0,05	0,86	0,07	0,02	DSSA	DSSA
[56,]	0,07	0,74	0,19	0,00	DSSA	DCSA
[57,]	0,01	0,75	0,05	0,18	DSSA	DSSA
[58,]	0,32	0,37	0,31	0,00	DSSA	DSSA
[59,]	0,30	0,29	0,41	0,00	DCSA	DCSA
[60,]	0,15	0,74	0,10	0,01	DSSA	DESC
[61,]	0,08	0,80	0,13	0,00	DSSA	DSSA

[62,]	0,04	0,77	0,18	0,00	DSSA	DSSA
[63,]	0,06	0,56	0,11	0,27	DSSA	DSSA
[64,]	0,01	0,67	0,04	0,28	DSSA	DSSA
[65,]	0,02	0,94	0,04	0,00	DSSA	DCSA
[66,]	0,18	0,69	0,14	0,00	DSSA	DSSA
[67,]	0,26	0,69	0,05	0,00	DSSA	DSSA
[68,]	0,06	0,59	0,12	0,23	DSSA	DSSA
[69,]	0,29	0,61	0,09	0,01	DSSA	DSSA
[70,]	0,08	0,82	0,05	0,05	DSSA	DSSA
[71,]	0,10	0,82	0,08	0,01	DSSA	DSSA
[72,]	0,07	0,79	0,13	0,00	DSSA	DSSA
[73,]	0,01	0,38	0,02	0,60	DG	DSSA
[74,]	0,01	0,92	0,06	0,01	DSSA	DSSA
[75,]	0,03	0,91	0,06	0,00	DSSA	DSSA
[76,]	0,22	0,47	0,31	0,00	DSSA	DSSA
[77,]	0,09	0,81	0,10	0,00	DSSA	DSSA
[78,]	0,04	0,87	0,09	0,00	DSSA	DSSA
[79,]	0,01	0,91	0,08	0,00	DSSA	DSSA
[80,]	0,05	0,80	0,13	0,02	DSSA	DSSA
[81,]	0,43	0,49	0,07	0,00	DSSA	DSSA
[82,]	0,03	0,89	0,05	0,03	DSSA	DSSA
[83,]	0,10	0,78	0,12	0,00	DSSA	DSSA
[84,]	0,03	0,64	0,16	0,17	DSSA	DSSA
[85,]	0,14	0,64	0,22	0,00	DSSA	DSSA
[86,]	0,02	0,93	0,06	0,00	DSSA	DSSA
[87,]	0,07	0,77	0,16	0,00	DSSA	DSSA
[88,]	0,09	0,65	0,27	0,00	DSSA	DSSA
[89,]	0,03	0,87	0,10	0,00	DSSA	DSSA
[90,]	0,11	0,81	0,08	0,00	DSSA	DSSA
[91,]	0,18	0,69	0,13	0,00	DSSA	DSSA
[92,]	0,29	0,37	0,34	0,00	DSSA	DSSA
[93,]	0,02	0,87	0,11	0,00	DSSA	DSSA

Tabela 26. Probabilidades por categoria dos indivíduos testados para o grupo 3 e comparação entre as classificações do modelo proposto e do especialista.

Paciente	Probabilidades				Resultados	
	DESC	DSSA	DCSA	DG	Modelo	Especialista
[1,]	0,06	0,74	0,18	0,01	DSSA	DSSA
[2,]	0,09	0,78	0,11	0,02	DSSA	DSSA
[3,]	0,05	0,78	0,15	0,02	DSSA	DESC
[4,]	0,01	0,01	0,70	0,28	DG	DG
[5,]	0,00	0,05	0,45	0,50	DG	DG
[6,]	0,03	0,15	0,76	0,06	DCSA	DCSA
[7,]	0,05	0,24	0,52	0,19	DCSA	DCSA
[8,]	0,01	0,01	0,29	0,69	DG	DG
[9,]	0,00	0,02	0,12	0,86	DG	DESC
[10,]	0,01	0,14	0,69	0,16	DCSA	DCSA
[11,]	0,00	0,00	0,16	0,84	DG	DG
[12,]	0,01	0,00	0,00	0,99	DG	DG
[13,]	0,02	0,10	0,76	0,13	DCSA	DSSA
[14,]	0,05	0,51	0,43	0,01	DSSA	DCSA
[15,]	0,05	0,24	0,56	0,15	DCSA	DCSA
[16,]	0,00	0,00	0,02	0,98	DG	DG
[17,]	0,04	0,06	0,82	0,08	DCSA	DCSA
[18,]	0,00	0,00	0,00	1,00	DG	DG
[19,]	0,02	0,10	0,65	0,23	DCSA	DCSA
[20,]	0,01	0,00	0,13	0,86	DG	DG
[21,]	0,06	0,35	0,52	0,07	DCSA	DG
[22,]	0,08	0,08	0,74	0,11	DCSA	DCSA
[23,]	0,03	0,15	0,77	0,06	DCSA	DCSA
[24,]	0,05	0,24	0,58	0,14	DCSA	DCSA
[25,]	0,14	0,11	0,51	0,25	DCSA	DCSA
[26,]	0,00	0,00	0,04	0,96	DG	DCSA
[27,]	0,06	0,35	0,53	0,06	DCSA	DCSA
[28,]	0,11	0,00	0,16	0,73	DG	DG
[29,]	0,00	0,00	0,09	0,91	DG	DG
[30,]	0,00	0,01	0,33	0,66	DG	DCSA
[31,]	0,02	0,01	0,42	0,55	DG	DG
[32,]	0,03	0,00	0,13	0,84	DG	DG
[33,]	0,00	0,14	0,67	0,20	DCSA	DCSA
[34,]	0,01	0,01	0,81	0,17	DCSA	DCSA
[35,]	0,00	0,00	0,03	0,97	DG	DG
[36,]	0,04	0,06	0,82	0,08	DCSA	DCSA
[37,]	0,06	0,34	0,54	0,06	DCSA	DCSA
[38,]	0,27	0,09	0,62	0,01	DCSA	DCSA

[39,]	0,01	0,03	0,85	0,11	DCSA	DCSA
[40,]	0,03	0,16	0,75	0,07	DCSA	DG
[41,]	0,06	0,34	0,55	0,05	DCSA	DCSA
[42,]	0,04	0,13	0,81	0,02	DCSA	DG
[43,]	0,00	0,00	0,04	0,96	DG	DG
[44,]	0,01	0,02	0,64	0,33	DCSA	DCSA
[45,]	0,03	0,15	0,77	0,06	DCSA	DCSA
[46,]	0,00	0,00	0,03	0,97	DG	DG
[47,]	0,00	0,00	0,00	1,00	DG	DG
[48,]	0,05	0,22	0,62	0,10	DCSA	DG
[49,]	0,19	0,54	0,24	0,03	DSSA	DCSA
[50,]	0,00	0,12	0,35	0,53	DG	DG
[51,]	0,07	0,31	0,59	0,03	DCSA	DSSA
[52,]	0,01	0,00	0,13	0,86	DG	DG
[53,]	0,00	0,00	0,12	0,87	DG	DG
[54,]	0,06	0,33	0,56	0,05	DCSA	DSSA
[55,]	0,12	0,35	0,48	0,05	DCSA	DCSA
[56,]	0,03	0,15	0,77	0,06	DCSA	DCSA
[57,]	0,26	0,12	0,58	0,04	DCSA	DCSA
[58,]	0,01	0,03	0,85	0,11	DCSA	DCSA
[59,]	0,08	0,46	0,41	0,05	DSSA	DSSA
[60,]	0,43	0,10	0,46	0,02	DCSA	DCSA
[61,]	0,02	0,29	0,67	0,02	DCSA	DCSA
[62,]	0,20	0,16	0,58	0,06	DCSA	DCSA
[63,]	0,12	0,72	0,15	0,01	DSSA	DCSA
[64,]	0,00	0,00	0,13	0,87	DG	DG
[65,]	0,20	0,53	0,25	0,03	DSSA	DCSA
[66,]	0,06	0,32	0,57	0,04	DCSA	DCSA
[67,]	0,04	0,00	0,49	0,46	DCSA	DCSA
[68,]	0,03	0,22	0,49	0,27	DCSA	DESC
[69,]	0,13	0,70	0,17	0,01	DSSA	DESC
[70,]	0,13	0,71	0,16	0,01	DSSA	DSSA
[71,]	0,08	0,58	0,32	0,02	DSSA	DSSA
[72,]	0,14	0,69	0,17	0,00	DSSA	DSSA
[73,]	0,04	0,59	0,34	0,03	DSSA	DESC
[74,]	0,14	0,69	0,17	0,00	DSSA	DSSA
[75,]	0,01	0,03	0,92	0,05	DCSA	DCSA
[76,]	0,17	0,56	0,27	0,01	DSSA	DCSA
[77,]	0,25	0,01	0,66	0,08	DCSA	DCSA
[78,]	0,17	0,56	0,27	0,01	DSSA	DESC
[79,]	0,01	0,20	0,78	0,01	DCSA	DCSA
[80,]	0,26	0,41	0,33	0,01	DSSA	DSSA
[81,]	0,07	0,12	0,80	0,01	DCSA	DSSA
[82,]	0,16	0,64	0,20	0,00	DSSA	DSSA

[83,]	0,02	0,07	0,89	0,03	DCSA	DCSA
[84,]	0,24	0,45	0,30	0,01	DSSA	DSSA
[85,]	0,24	0,45	0,30	0,01	DSSA	DSSA
[86,]	0,21	0,52	0,27	0,00	DSSA	DSSA
[87,]	0,07	0,13	0,79	0,01	DCSA	DCSA
[88,]	0,03	0,40	0,52	0,05	DCSA	DCSA

Tabela 27. Modelo de regressão logística multinomial sem o SOM.

	DSSA			DCSA			DG		
	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor*	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor	β	Erro padrão	<i>p</i> -valor [†]
Intercepto	0,7331	0,3172	0,020	-0,8826	0,3844	0,021	-3,8976	0,6889	1,50e-08
Sexo	0,1448	0,2169	0,503	0,1721	0,2522	0,494	0,3595	0,4010	0,370
Cefaleia	0,0709	0,2876	0,805	0,2552	0,3355	0,446	0,0307	0,4754	0,948
Exantema	0,5671	0,2552	0,026	0,6208	0,2914	0,033	0,0285	0,4464	0,948
Petéquias	-0,3003	0,4109	0,464	-0,0429	0,4241	0,919	-0,3310	0,5361	0,536
Paladar alterado	0,1969	0,2435	0,418	0,7588	0,2894	0,008	0,4502	0,5984	0,451
Disúria	0,5465	0,2535	0,031	0,5266	0,2876	0,067	1,0498	0,4300	0,014
Tosse	-0,2568	0,2547	0,313	-0,3033	0,3014	0,314	-0,3250	0,5040	0,518
Dispneia	-0,8479	0,4460	0,057	-0,7663	0,5325	0,150	-0,2055	0,6841	0,763
Náusea	0,2960	0,4260	0,487	-0,2094	0,4726	0,657	0,3732	0,5981	0,532
Sonolência	0,1694	0,4437	0,702	-0,5176	0,5147	0,314	0,1246	0,6964	0,857
Dor abdominal	-0,1832	0,2807	0,513	0,0353	0,3145	0,910	0,8526	0,4708	0,070
Tonteira	0,6570	0,2979	0,027	-0,0926	0,3549	0,794	0,4703	0,5388	0,382
Desidratação	-0,6341	0,2794	0,023	-0,0400	0,3026	0,894	0,3844	0,4371	0,379
Eritema	0,3767	0,2989	0,207	0,4976	0,3362	0,138	0,4397	0,5534	0,426
Adenomegalia	0,2859	0,3600	0,427	0,5189	0,4000	0,194	0,5581	0,7234	0,440
Derrame pleural	-1,0784	0,8306	0,194	-0,2853	0,7185	0,691	-0,7509	0,7905	0,342
Sangramentos	0,1865	0,5663	0,741	1,2324	0,5667	0,030	1,7669	0,6708	0,008
Ausculta Pulmonar	0,9399	0,8163	0,249	0,7597	0,7533	0,313	0,7241	0,8406	0,388
Hepatomegalia	-0,3105	0,6218	0,617	0,3658	0,5877	0,533	0,8490	0,6719	0,206
Vômitos Persistentes	-3,6312	1,1005	0,0009	-0,7055	0,5379	0,189	-1,4168	0,6986	0,042
Hemorragia	-2,1062	1,2572	0,093	0,7352	0,8424	0,382	3,2315	0,8822	0,0002
Sono/confusão	-2,2714	1,1476	0,047	0,8118	0,6988	0,245	1,0953	0,9213	0,234
Aumento do hematócrito	0,2017	0,7680	0,792	1,3402	0,6798	0,048	1,2035	0,7416	0,104
Queda brusca de plaquetas	0,5968	0,5742	0,298	1,7530	0,5448	0,001	1,7023	0,6696	0,011
Desconforto respiratório	-17,6133	2144,74	0,993	-1,3265	0,8550	0,120	2,8737	0,7906	0,0002
Enchimento Capilar	-0,7369	1,4776	0,617	0,0236	1,2223	0,984	2,8214	1,2284	0,021
Dias	-0,0271	0,0994	0,784	0,0216	0,1216	0,858	-0,0862	0,2254	0,702
Idade	-0,0183	0,1317	0,889	-0,2164	0,1616	0,180	-0,8403	0,3472	0,015
Leucograma	-0,3514	0,1104	0,001	-0,1718	0,1291	0,183	-0,1122	0,2105	0,594
Contagem de Plaquetas	-0,3520	0,1365	0,009	-0,7741	0,1631	2,0e-06	-0,2285	0,2344	0,329

*intervalo de confiança de 95%.

12. ANEXO 3- MAPAS DA FAMD

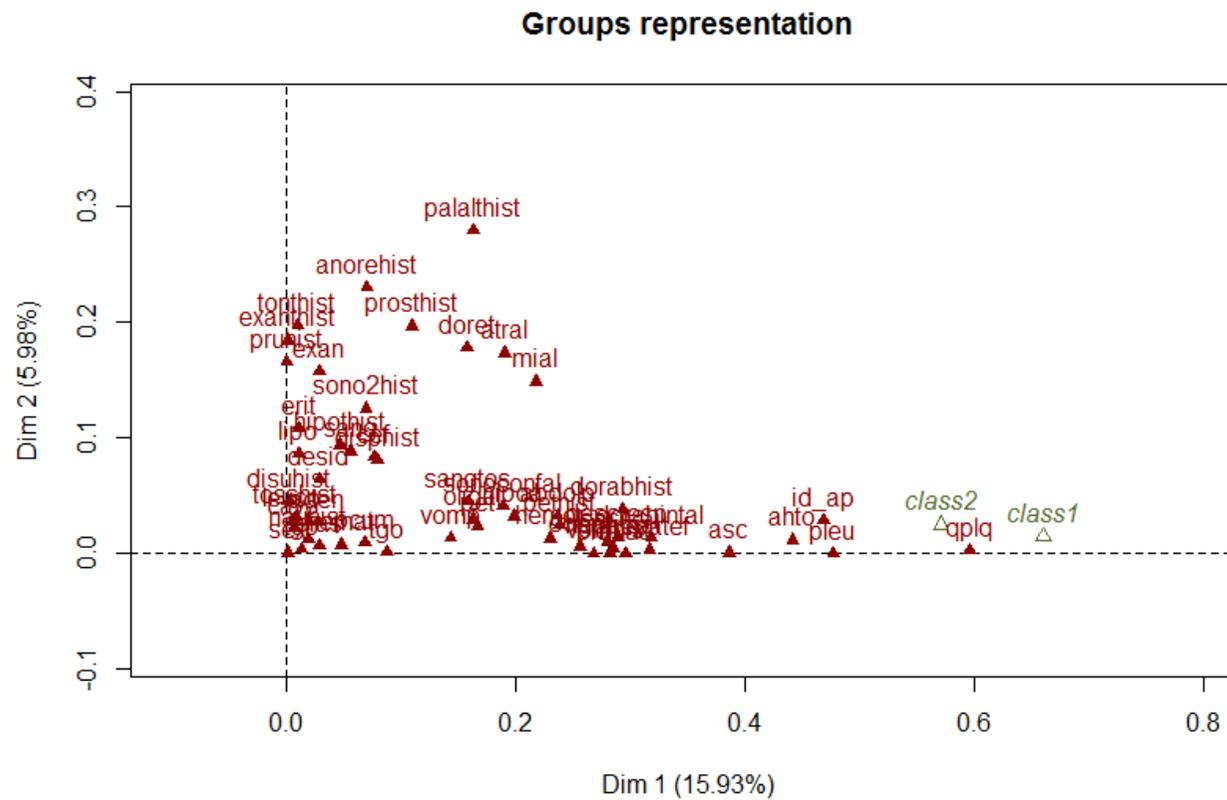


Figura 50. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 2.

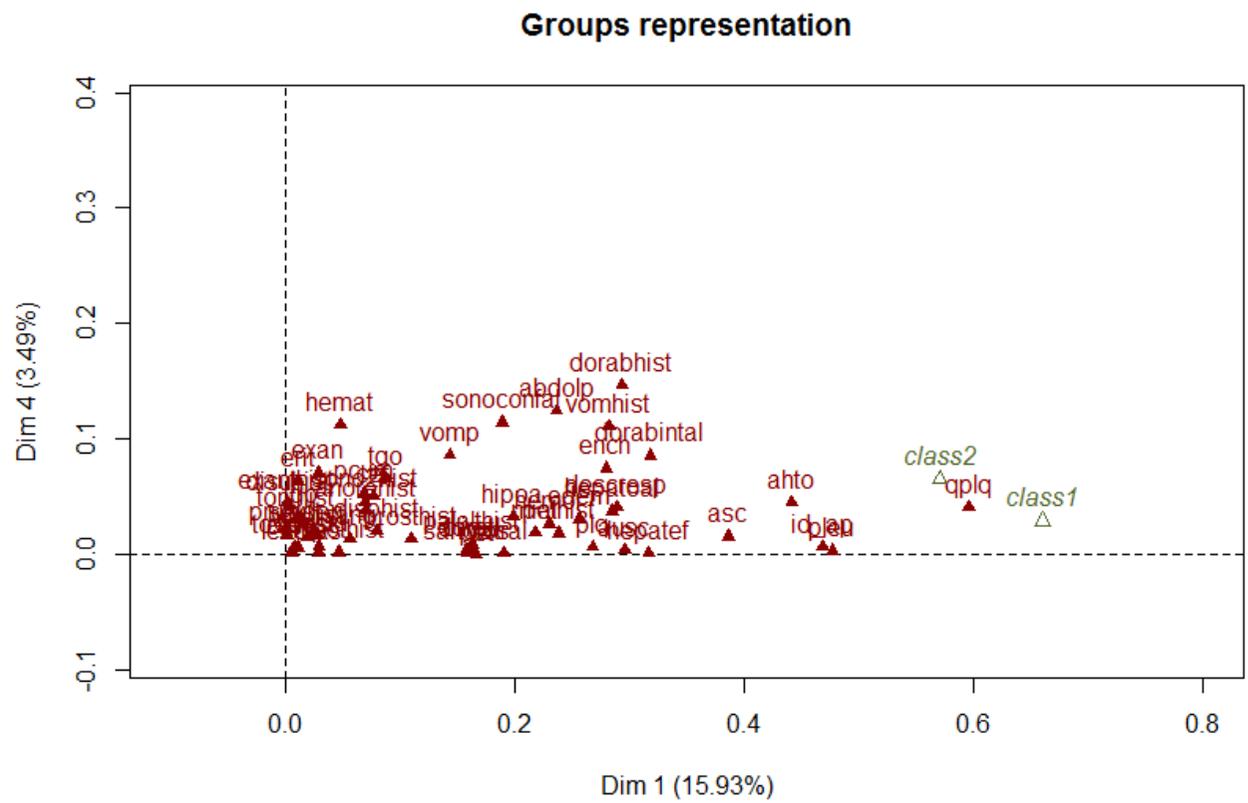


Figura 52. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 4.

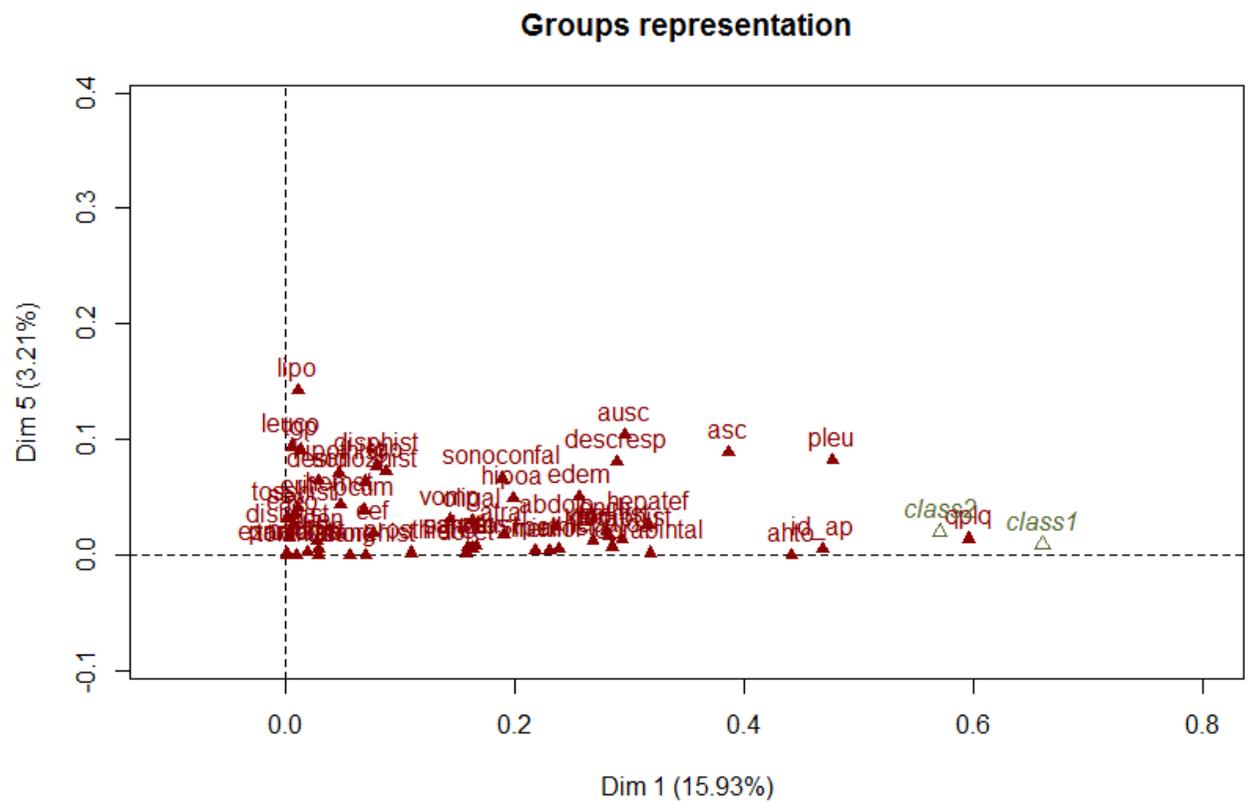


Figura 53. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 5.

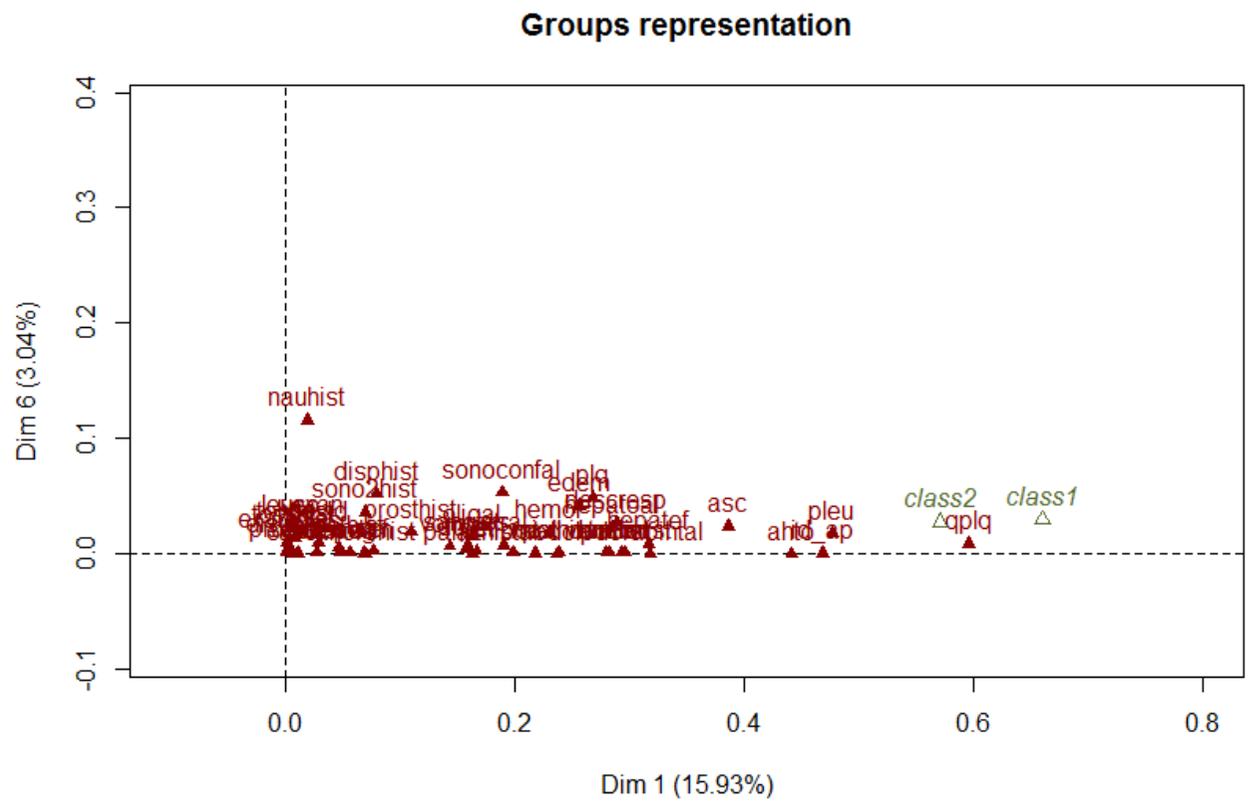


Figura 54. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 6.

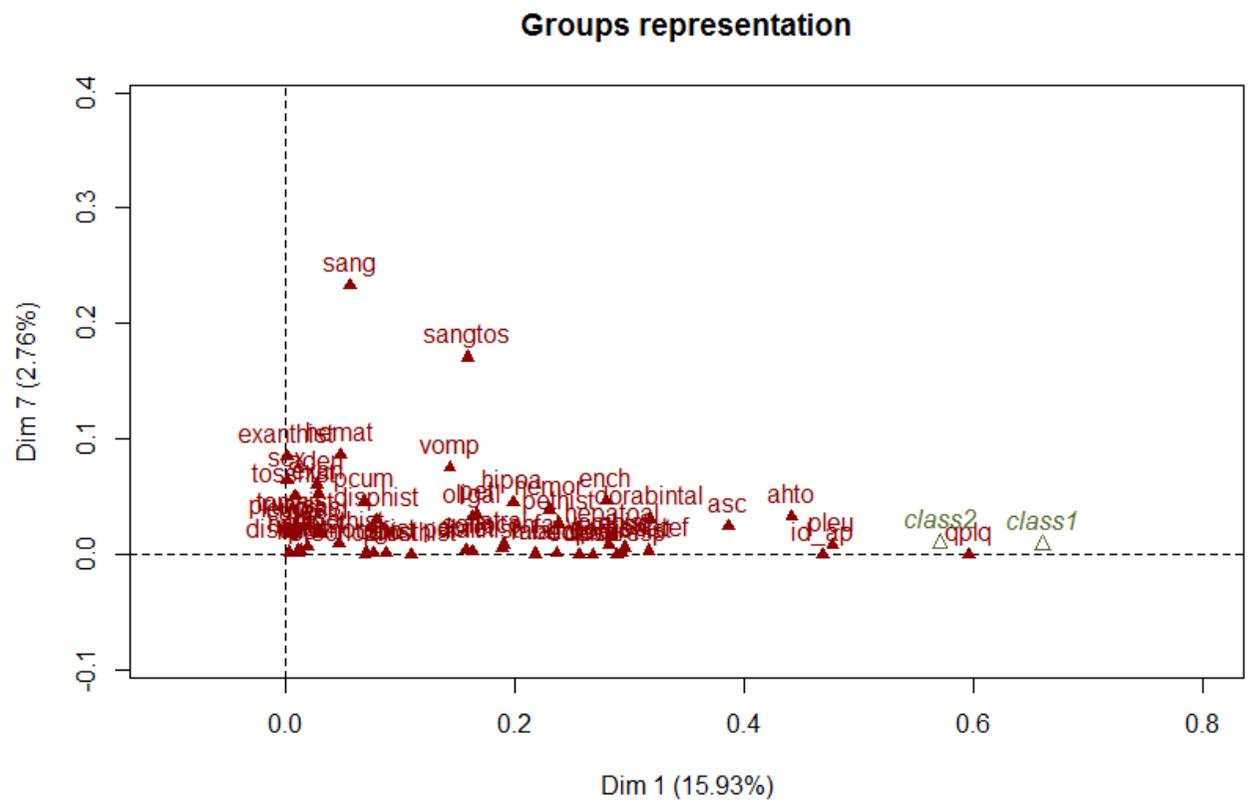


Figura 55. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 7.

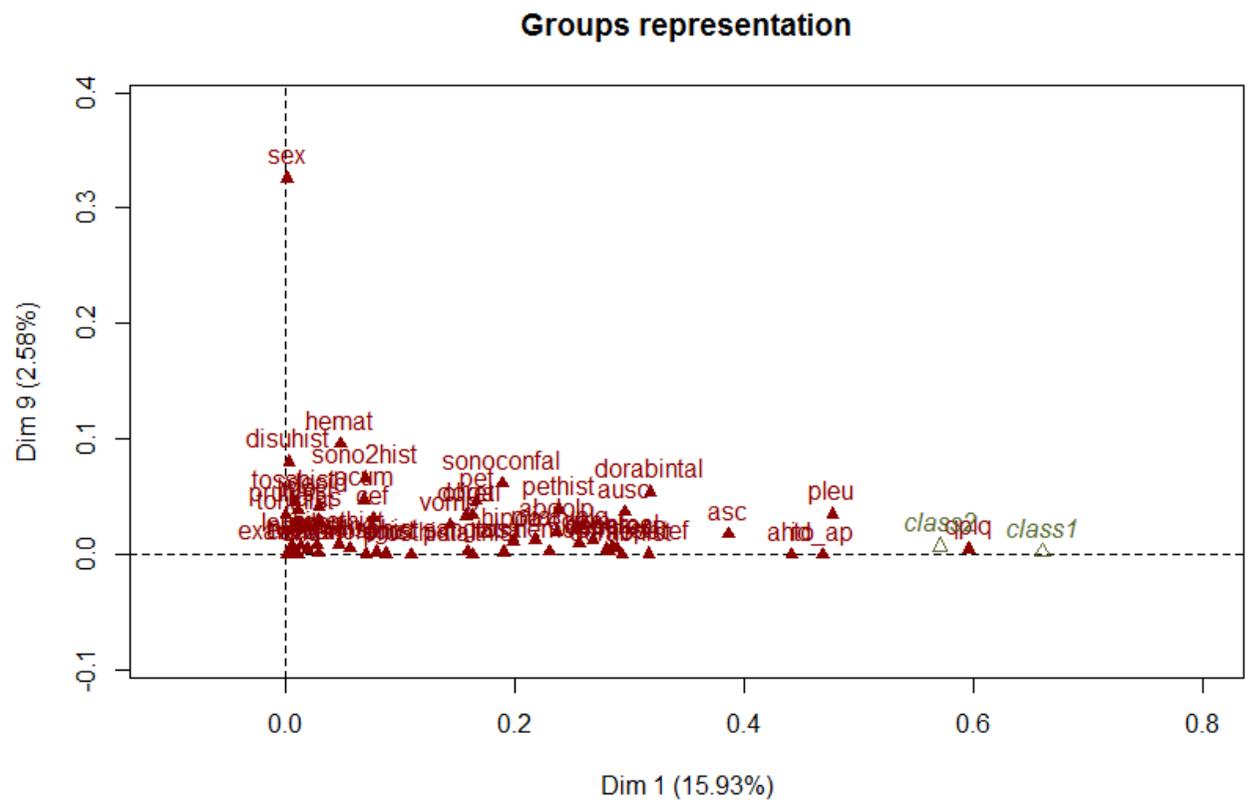


Figura 57. Mapa de correspondência das variáveis nas dimensões 1 e 9.

13. ANEXO 4-ARTIGO



Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro

Gleicy A. Macedo¹, Michelle Luiza C. Gonin², Sheila M. Pone³, Oswaldo G. Cruz³, Flávio F. Nobre¹, Patrícia Brasil^{3*}

1 Laboratório de Engenharia em Sistemas de Saúde, Programa de Engenharia Biomédica/COPPE/UFRRJ, Rio de Janeiro, Brasil, **2** Hospital Municipal Jesus (HMMJ) –SMSDC-RJ, Rio de Janeiro, Brasil, **3** Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

Abstract

Background: The clinical definition of severe dengue fever remains a challenge for researchers in hyperendemic areas like Brazil. The ability of the traditional (1997) as well as the revised (2009) World Health Organization (WHO) dengue case classification schemes to detect severe dengue cases was evaluated in 267 children admitted to hospital with laboratory-confirmed dengue.

Principal Findings: Using the traditional scheme, 28.5% of patients could not be assigned to any category, while the revised scheme categorized all patients. Intensive therapeutic interventions were used as the reference standard to evaluate the ability of both the traditional and revised schemes to detect severe dengue cases. Analyses of the classified cases ($n = 183$) demonstrated that the revised scheme had better sensitivity (86.8%, $P < 0.001$), while the traditional scheme had better specificity (93.4%, $P < 0.001$) for the detection of severe forms of dengue.

Conclusions/Significance: This improved sensitivity of the revised scheme allows for better case capture and increased ICU admission, which may aid pediatricians in avoiding deaths due to severe dengue among children, but, in turn, it may also result in the misclassification of the patients' condition as severe, reflected in the observed lower positive predictive value (61.6%, $P < 0.001$) when compared with the traditional scheme (82.6%, $P < 0.001$). The inclusion of unusual dengue manifestations in the revised scheme has not shifted the emphasis from the most important aspects of dengue disease and the major factors contributing to fatality in this study: shock with consequent organ dysfunction.

Citation: Macedo GA, Gonin MLC, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, et al. (2014) Sensitivity and Specificity of the World Health Organization Dengue Classification Schemes for Severe Dengue Assessment in Children in Rio de Janeiro. PLoS ONE 9(4): e96314. doi:10.1371/journal.pone.0096314

Editor: Eng Eong Ooi, Duke-National University of Singapore Graduate Medical School, Singapore

Received: December 14, 2013; **Accepted:** April 7, 2014; **Published:** April 28, 2014

Copyright: © 2014 Macedo et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by grants from Rede Dengue FIOCRUZ and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ, under notice number 10/2008 for supporting research about neglected and reemerging diseases. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: patricia.brasil@ipecc.fiocruz.br

Introduction

Dengue is the most widely distributed viral hemorrhagic fever in the tropical world, annually infecting approximately 100 million people in Southeast Asia, the Pacific region, and the Americas and often causing epidemics in urban and peri-urban areas [1]. In 2013, 2,351,703 cases were reported in America. Brazil was responsible for approximately 61% of these cases (1,451,432 cases), and all 4 serotypes of the dengue virus have been isolated in almost all Brazilian states [2].

Severe forms of dengue disease were first recognized in the 1950 s during dengue epidemics in the Philippines and Thailand. Today, severe dengue affects most Asian and Latin American countries and has become a leading cause of hospitalization and death among children in these regions [3]. An estimated 500,000 people with severe dengue require hospitalization each year, a large proportion of whom are children; approximately 2.5% of those affected die. In Brazil, the increase in hospitalizations and

deaths among children has become a problem in recent years [4].

Although dengue is a single disease entity, it has various clinical presentations and often has an unpredictable clinical pathogenesis and outcome [5]. Patients with dengue can present with a range of clinical symptoms that varies according to its severity (asymptomatic, mild, or severe) and the age group affected (children or adults). To describe and categorize the common manifestations of dengue, the World Health Organization (WHO) developed a classification system that evolved from pioneering studies in Thailand in the 1950 s and 1960 s. This guideline for control, diagnosis, clinical classification, and treatment of dengue was first proposed in 1975 and revised in 1997, on the basis of a clinical study of 123 Thai children in 1966 [6,7]. It grouped the clinical presentations of dengue disease as dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF), and dengue shock syndrome (DSS). DHF is divided into 4

grades. Grades I and II are classified as DHF, and grades III and IV are considered DSS.

Nevertheless, some studies have shown that applying this classification system is challenging in dengue-endemic areas. The appearance of different manifestations such as dengue with hemorrhage but without plasma leakage or dengue with shock but without fulfilling the 4 DHF criteria (fever lasting 2–7 days, a tendency for hemorrhage shown by a positive tourniquet test or spontaneous bleeding, thrombocytopenia $\leq 100,000$ platelets/ mm^3 , and evidence of plasma leakage), poses difficulties to clinicians in applying the current case classification scheme. The major problems identified were the rigidity of the definitions, low sensitivity, and difficulty experienced by some clinicians to differentiate DHF from DF since the clinical and basic laboratory parameters overlap in some cases [8–11]. To address these difficulties, the WHO Dengue Scientific Working Group has designed a multicenter study, Denco (Dengue Control), to evaluate the perceived limitations of the WHO 1997 dengue classification scheme in all age groups from Southeast Asia and Latin America [12]. Based on the findings of this working group, a new classification scheme was proposed in 2009, which divides cases into dengue without warning signs, dengue with warning signs, and severe dengue [5].

The recent dengue epidemics among children in Rio de Janeiro provide an opportunity to assess the ability of these WHO dengue classifications to identify effectively severe dengue cases. The aim of this study was to evaluate the sensitivity and specificity of the WHO 1997 dengue classification compared with the WHO 2009 dengue classification to assess severe dengue among children who were admitted to pediatric reference hospitals in Rio de Janeiro during the epidemics of 2007/2008 and 2010/2011, using the need for intensive care as a reference standard of severity.

Methods

Data set and data management

A hospital-based study was performed in 3 tertiary care centers for children during the dengue epidemics of November 2007 through May 2008 and November 2010 through May 2011, in Rio de Janeiro, Brazil. These hospitals were part of the dengue network study whose regional reference center was the Laboratório de Doenças Febris Agudas at Instituto Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ).

The sources of data were the computerized medical records collected from databases from 3 centers, all of which utilized a standardized protocol with demographic, clinical, and laboratory assessments, including daily hematocrit and platelet counts, serological findings, and therapeutic information. All cases were retrospectively reviewed by specialists to ensure data consistency and classify the cases according to the traditional (1997) and current (2009) WHO schemes [5,7].

Eligibility criteria

Inclusion criteria were children between 0 and 18 years of age who were admitted during the dengue epidemics of 2007/2008 and 2010/2011 to 1 of the 3 pediatric reference hospitals in Rio de Janeiro. Exclusion criteria were children without complete protocol data and laboratory-dengue confirmation.

Case classification

WHO 1997 scheme. According to traditional scheme the cases were classified as dengue fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS).

DF was defined as laboratory-confirmed cases with high fever without evidence of plasma leakage, with or without hemorrhagic manifestation. DHF grades I and II were characterized by evidence of plasma leakage associated with the presence of hemorrhagic manifestations (petechiae, ecchymosis, purpura, or bleeding from the mucosa of the gastrointestinal or urinary tract, injection sites, or other locations) and thrombocytopenia ($\leq 100,000$ platelets/ mm^3) without shock. DSS was characterized by signs of circulatory failure, cold clammy skin, cyanosis, rapid pulse, pulse pressure < 20 mmHg, or hypotension in the presence of a hemorrhagic manifestation [7].

Children with laboratory-confirmed dengue who had evidence of plasma leakage but did not comply with the criteria for DHF or DSS were defined as unclassified cases.

WHO 2009 scheme. According to new scheme proposed, cases were grouped into dengue without warning signs, dengue with warning signs, and severe dengue [5].

Warning signs included: abdominal pain or tenderness (not intermittent); persistent vomiting (more than 5 times in 6 hours or more than 3 times in 1 hour); clinical fluid accumulation including pleural effusion and ascites identified as a reduction of vesicular murmur or reduction of thoracic-vocal trill; abdominal distention or dullness decubitus, confirmed by abnormal imaging findings (chest radiography, thoracic and abdominal ultrasound, or computed tomography for pleural effusion and ascites or gallbladder wall thickening); mucosal hemorrhage (gastrointestinal hemorrhage and/or metrorrhagia); lethargy (alteration of consciousness and/or Glasgow score < 15) or irritability; and liver enlargement (> 2 cm below the costal margin). Laboratory findings were defined as follows: thrombocytopenia (platelet count $< 50,000/\text{mm}^3$) and hematocrit change of 20%, either raised or decreased by 20% from the baseline value during the convalescent period.

Severe dengue was defined by the following characteristics:

- (i) Plasma leakage resulting in shock or fluid accumulation with respiratory distress (defined as respiratory discomfort, dyspnea, respiratory failure, or increased respiratory rate of > 60 breaths/min for ages < 2 months; > 50 breaths/min for ages 2 months to 1 year; > 40 breaths/min for ages 1 to 5 years; > 30 breaths/min for ages 5 to 8 years; and > 20 breaths/min for those older than 8 years). Shock was defined as the presence of at least 2 of the clinical signs of hypoperfusion (e.g., slow capillary filling, cold clammy skin, and rapid and weak pulse), with or without an associated weak pulse pressure (≤ 20 mm Hg) or hypotension for the specified age (decrease in blood arterial systolic pressure < 5 th percentile for age [$< \text{PAS}_5$], calculated as age [years] $\times 2 + 70$) [13]; or
- (ii) severe bleeding (in this study, defined as patients who presented persistent and or severe overt bleeding in the presence of unstable hemodynamic status, regardless of the hematocrit level or required transfusion of blood products); or
- (iii) severe organ involvement, e.g., severe hepatitis (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase levels ≥ 1000 IU/L), encephalitis (central nervous system involvement with impaired consciousness), or myocarditis (heart dysfunction, characterized by cardiac failure confirmed by echocardiography) and renal impairment (serum creatinine levels ≥ 2 times the upper limit of normal or a 2-fold increase from the baseline creatinine levels);

Multiple-organ dysfunction syndrome was considered when dysfunction involved ≥ 2 organs [14].

Cases were considered severe when classified as DSS by the traditional scheme and as severe dengue by the revised classification.

Laboratory confirmation

Children who were admitted to 1 of the 3 hospitals during a dengue epidemic had at least 1 specific laboratory test performed. Cases were considered laboratory-confirmed dengue if dengue virus RNA was detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction, IgM anti-dengue antibodies were detected from the third day after the onset of fever, or the non-structural protein-1 antigen test was positive. The dataset consisted of patients with laboratory-confirmed dengue. Others laboratories data included a minimum of 2 complete blood count analyses (hematocrit and platelet count) from separate days, blood chemistry values, and imaging (radiography, ultrasonography, computed tomography scan, and echocardiography). Complete blood count analyses were performed daily and imaging studies were carried out according to clinical demand to investigate the presence of fluid accumulation or clinical improvement.

Reference standard

Deaths and intensive care unit (ICU) intervention were used as the reference standard to identify severe cases and, consequently, as the reference standard to compare both WHO classifications. Patients who required colloid, vasoactive amines, inotropic drugs, or transfusion of blood products; who utilized any kind of dialysis, or who required either invasive or non-invasive ventilator support were classified as having received ICU intervention.

Statistical analysis

The traditional and revised schemes were compared according to their positive and negative predictive values, sensitivity, and specificity. Sensitivity is the probability that the diagnostic instrument, here the WHO classifications schemes, indicates a positive result for individuals with severe disease, and specificity is the probability of a negative result of the instrument for those who do not have severe disease. Individuals in whom the WHO classification was contrary to the class they belonged to were defined as false-negative or false-positive [15]. The positive predictive value for the test population is the probability that a person has the severe form of disease given that the test is positive. The negative predictive value for the test population is the probability that a person does not have severe disease when the test is negative.

To compare the differences between the sensitivity and specificity of the 2 classification schemes, a binomial test was applied, and 95% confidence intervals were obtained [16]. To analyze the positive and negative predictive values, the relative values were calculated and compared according to the method of Moskowitz and Pepe [17]. Patients who could not be classified according to either the traditional or the revised scheme were not included in the analyses. All statistical analyses were performed using the statistical software R 3.0.1 [18].

Ethics statement

The Research Ethical Committee of IPEC/Fundação Oswaldo Cruz (Protocolo de pesquisa: 61/08. CAAE: 3723000009-08) and Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, RJ (SESDEC-RJ) (Protocolo de pesquisa: 33/09 CAAE: 00290314011-09) reviewed and approved this study. Informed

consent was not obtained, as patient records/information was anonymized and de-identified prior to analysis.

Results

During the epidemics of 2007/2008 and 2010/2011, of 604 admissions to the reference hospitals, 450 children had complete set of clinical and laboratory data and 267 (59.3%) had laboratory-confirmed dengue. Of these 267 cases, 28 were RT-PCR positive, 267 were IgM positive, and 20 NS1 positive cases as shown in Figure 1. According to the revised scheme, 18 (6.7%) of the children with laboratory-confirmed dengue were classified as having dengue without warning signs, 142 (53.2%) as having dengue with warning signs, and 107 (40.1%) as having severe dengue. According to the traditional scheme, 26 (9.7%) of the 267 children were classified as DF, 119 (44.6%) as DHF, 46 (17.2%) as DSS, and 76 (28.5%) could not be classified (Table 1). The ages of children ranged from 0 to 18 years, with a median age of 8 years (interquartile range: 6–11), with a slightly higher proportion of girls (52.4%, 140/267) than boys (47.6%, 127/267). Eight cases were fatal (3%), all of which developed to severe dengue according to the revised scheme. The traditional scheme classified 6 of the 8 fatal cases (75%) as DSS and 1 case (12.5%) as DHF due to hemorrhagic complications. One fatal case with shock without hemorrhagic manifestations could not be classified into any specific category (Table 1). The median duration of hospitalization was 4 days (interquartile range: 2–6 days), with a maximum of 21 days. All dengue-related deaths occurred within the first 6 days of disease (Table 1). In terms of the days after fever onset, the patients were hospitalized on the fifth day, which corresponds to the defervescence period.

Of the 267 studied cases, 76 (28.4%) received ICU interventions. Fifty-eight of the 76 cases (76.3%) were also part of the 191 children who required continuous monitoring due to hemodynamic instability despite previous fluid management with crystalloids. The recommendations of the International Guidelines for Management of Severe Sepsis [19] were the criteria used by pediatricians to decide on ICU interventions.

The revised scheme classified 97.5% of the patients requiring ICU interventions as severe (67/76), whereas the traditional

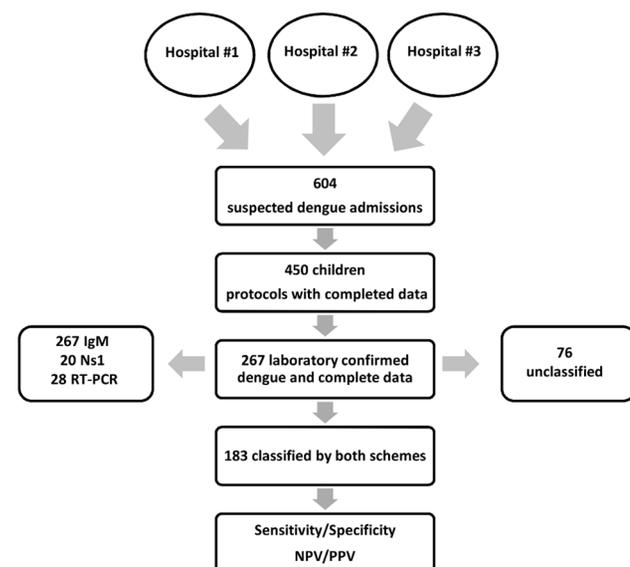


Figure 1. Flow diagram.
doi:10.1371/journal.pone.0096314.g001

Table 1. Demographic information for the study population and the distribution of classifications.

	Traditional					Revised		
	N	DF#	DHF ^x	DSS [†]	UC [‡]	WS* negative	WS positive	Severe
Confirmed cases	267	26	119	46	76	18	142	107
(%)	(100)	(9.7)	(44.6)	(17.2)	(28.5)	(6.7)	(53.2)	(40.1)
Age# (years)								
Max	18	15	14	14	18	16	18	15
Median	8	9.5	8	8	8	9	9	8
Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Sex#								
Female	140	16	65	26	33	8	75	57
Male	127	10	54	20	43	10	67	50
Hospitalization days#								
Max	21	6	20	21	17	6	12	21
Median	4	4	4	4	3	3	4	5
Min	1	1	1	1	1	2	1	1
Days from fever onset								
Max	13	9	11	10	13	11	11	13
Median	5	4	5	5	5	5	5	4
Min	0	1	0	2	0	1	0	0
Previous intravenous hydration								
Yes	191	16	82	41	52	10	98	83
No	76	10	37	5	24	8	44	24
Deaths#	8	-	1	6	1	-	-	8
ICU#	76	-	24	38	14	-	9	67

#dengue fever, ^xdengue hemorrhagic fever, [†]dengue shock syndrome, ^{*}warning signs, [‡]unclassified, [‡]intensive care unit.
doi:10.1371/journal.pone.0096314.t001

Table 2. Frequency of laboratory and clinical signs and symptoms according to the World Health Organization 1997 and the 2007 dengue classification schemes.

Clinical signs	Traditional				Revised			
	DF#	DHF*	DSS†	UC‡	WS* neg.	WS pos	Severe	
N	26	119	46	76	18	142	107	
(%)	(9.7)	(44.6)	(17.2)	(28.5)	(6.7)	(53.2)	(40.1)	
Decrease in platelet count‡	238 (89.1)	114 (95.8)	45 (97.8)	67 (88.1)	8 (44.4)	127 (89.4)	103 (96.3)	
Abdominal pain	189 (70.7)	93 (78.1)	37 (80.4)	46 (60.5)	7 (38.8)	92 (64.8)	90 (84.1)	
Clinical fluid accumulation	176 (66)	98 (82.3)	44 (95.6)	34 (44.7)	-	83 (58.4)	93 (87)	
Hematocrit change ≥20%	143 (53.5)	68 (57.1)	31 (67.4)	44 (57.9)	-	79 (55.6)	64 (60)	
Nasal/gum bleeding	137 (51.3)	77 (64.7)	36 (78.3)	12 (15.8)	1	60 (42.2)	76 (73.5)	
Skin paleness	107 (40)	41 (34.4)	30 (65.2)	27 (37)	3 (16.6)	44 (30.9)	60 (71)	
Dehydration	98 (36.7)	45 (37.8)	23 (50)	26 (35.5)	5 (27.7)	42 (29.6)	51 (47.6)	
Liver enlargement	79 (29.6)	40 (33.6)	17 (37)	19 (25)	-	40 (28.2)	39 (36.4)	
Erythema	75 (28)	35 (29.4)	19 (41.3)	18 (23.7)	4 (22.2)	34 (23.9)	37 (34.6)	
Shock	60 (22.5)	-	46 (100)	14 (18.4)	-	-	60 (56)	
Respiratory distress	52 (19.5)	17 (14.3)	23 (50)	12 (15.8)	-	1 (0.7)	51 (47.6)	
Lethargy	45 (16.7)	10 (8.4)	28 (60.8)	6 (7.9)	-	6 (4.2)	39 (36.4)	
Persistent vomiting	40 (15.0)	15 (13)	8 (17.4)	15 (19)	-	26 (18.3)	14 (13)	
Gastrointestinal and/or vaginal hemorrhage	36 (13.5)	25 (21)	11 (24)	-	-	16 (11.3)	20 (18.7)	
Restlessness	29 (10.9)	10 (8.4)	11 (24)	8 (10.5)	-	12 (8.5)	17 (15.8)	
Severe bleeding⁺	23	10	13	-	-	-	23	

Table 2. Cont.

Clinical signs	Traditional			Revised			
	DF#	DHF ^x	DSS [†]	UC [‡]	WS* neg.	WS pos	Severe
N	26	119	46	76	18	142	107
(%)	(9.7)	(44.6)	(17.2)	(28.5)	(6.7)	(53.2)	(40.1)
	(8.6)	(6.7)	(28.3)	-	-	-	(21.5)
Heart and/or hepatic dysfunction	13	-	13	-	-	-	13
	(4.9)	-	(28.3)	-	-	-	(12.1)
Disseminated intravascular coagulation	8	-	8	-	-	-	8
	(3)	-	(17.4)	-	-	-	(7.5)
Multiple-organ dysfunction syndrome	6	-	6	-	-	-	6
	(2.2)	-	(13)	-	-	-	(5.6)

#dengue fever, ^xdengue hemorrhagic fever, [†]dengue shock syndrome, [‡]unclassified, ^{*}warning signs, [†]platelet count <50,000/mm³, [‡]requiring transfusion of blood products.
doi:10.1371/journal.pone.0096314.t002

scheme classified 50% (38/76) of these cases as DSS. All fatal cases received ICU interventions (Table 1).

Signs and symptoms that were frequently observed in the children included in this study are shown in Table 2. No central nervous system or renal dysfunction was observed among the children studied. According to the revised classification scheme, the clinical presentations that defined severe cases were shock (56%, 60/107), respiratory distress (47.6%, 51/107), heart and hepatic dysfunction (12.1%, 13/107), and severe bleeding (21.5%, 23/107) (Table 2). Of the 107 severe cases, 45.8% (49/107) had more than 1 severe manifestation. Among patients with single severe manifestations, 17.7% (19/107) had isolated shock, 12.1% (13/107) had isolated respiratory distress, and 0.93% (1/107) had isolated severe bleeding (data not shown). All cases of organ dysfunction and 87.5% (7/8) of deaths were associated with shock (Table 1 and 2).

Seventy-six (28.5%) patients could not be classified according to the traditional scheme. They did not fulfill all criteria to be classified as DHF or DSS because they did not present with evidence of plasma leakage associated with bleeding manifestation or platelet reduction (Table 2). However, 18.4% (14/76) of these patients had shock and 44.7% (34/76) had clinical evidence of fluid accumulation.

Although these 76 cases could not be classified into any of the categories of the traditional scheme, they were classified by the revised scheme. These patients had the highest frequency of warning signs, including decrease in platelet count (88.1%), abdominal pain (60.5%), a 20% increase in hematocrit concentration (57.9%), clinical fluid accumulation (44.7%), liver enlargement (25%), and persistent vomiting (19%). In total, 65.8% (50/76) of the cases that could not be classified with the traditional scheme were categorized as dengue with warning signs, 25% (19/76) as severe dengue, and 9.2% (7/76) as dengue without warning signs by the revised scheme (data not shown).

The cases that could not be categorized by the traditional scheme were excluded from the sensitivity and specificity analysis to assess their ability to classify severe cases and DSS (n = 183). The revised scheme demonstrated a sensitivity of 86.8% and specificity of 73.0%, while the traditional scheme had sensitivity and specificity of 62.3% and 93.4%, respectively. The sensitivities and specificities of the schemes demonstrated statistically significant differences ($P < 0.05$). This significant difference was also observed for positive and negative predictive values (Table 3).

Discussion

This study demonstrated the superiority of the revised classification (WHO 2009) for the detection of severe cases among hospitalized children with laboratory-confirmed dengue. Similar to the findings of other studies [20,21], the revised scheme had a significantly better sensitivity (86.8%; $P < 0.001$) than the traditional scheme (62.3%) (Table 3). This improved sensitivity allows for better case capture and increased ICU admission, which may aid pediatricians in avoiding deaths due to severe dengue among children. However, it may also result in the misclassification of patients' condition as severe, according to the observed lower positive predictive value (61.6%) when compared with the traditional scheme (82.6%). The lower sensitivity of the traditional scheme (62.3%) is reflected by the presence of 76 unclassified cases (28.5%) that did not present all criteria required to classify them as DHF or DSS, possibly because of the rigidity of the definitions in

Table 3. Difference in sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values (PPV and NPV) between the World Health Organization 1997 (traditional) and 2009 (revised) dengue classification schemes.

Sensitivity		<i>p</i> value (CI)	Specificity		<i>p</i> value (CI)
Traditional	Revised		Traditional	Revised	
62.3%	86.8%	<0.001 (0.12–0.31)	93.4%	73.0%	<0.001 (0.13–0.28)
PPV*			NPV*		
Traditional	Revised		Traditional	Revised	
82.6%	61.6%	<0.001 (1.16–1.55)	83.2%	91.7%	0.008 (0.85–0.95)

*Positive Predictive Value *Negative Predictive Value; CI Confidence Interval.
doi:10.1371/journal.pone.0096314.t003

accounting for early intravenous fluid therapy or the failure to maintain a good record of bleeding.

Pediatricians do not uniformly accept the tourniquet test because it is time-consuming for an epidemic scenario. Whether it would provide additional important information for improving the management of severe children, and if it is specific to either dengue or severity is not well established [22]. Furthermore, the test may be negative during shock syndrome; hence, it would not distinguish DSS from cases of shock without hemorrhage [7].

Although the revised scheme, proposed in 2009, has been described as more effective than the traditional scheme, some controversies remain regarding its specificity, which was lower (73.0%) compared to the specificity of the traditional scheme (93.4%). This difference is perhaps due to a more restricted definition of severity in cases classified as DSS (Table 2). However, some aspects of the new classification also contribute to this lower specificity as the absence of dengue-specific definitions of organ dysfunction, especially for children. Excessive fluid treatment may exacerbate the accumulation of fluid in chest cavities leading to respiratory distress, which qualifies these cases as severe dengue and may explain the proportion of respiratory distress in the absence of shock. The definition of hepatic dysfunction, based only on high levels of transaminases (without an increase in bilirubin or alteration of coagulation), could also overestimate severity. The only case of severe hepatic involvement observed in this study probably occurred because of ischemia, as it was associated with shock [23].

Severe bleeding and respiratory distress symptoms resulted from disseminated intravascular coagulation and acute respiratory distress syndrome, respectively, which were also consequences of shock. Therefore, the hallmark of severe dengue was plasma leakage. Shock followed by organ dysfunction was associated with almost all deaths (7/8) among the studied children. Theoretically, shock could be prevented if plasma leakage and hypovolemia are detected early and managed properly. Nonetheless, the fatality rate was still high (3%) in this group of children even if they had early interventions with fluid management before hospital admission (191/267; Table 1). This study did not assess whether the excess of fluids or inadequate monitoring of clinical progression prior to hospitalization explains the poorer prognosis of some children. The duration of hospitalization was similar across groups and slightly longer for cases of severe dengue (Table 1), probably as a result of complications such as prolonged shock or hypoperfusion for > 72 hours (Table 2).

The high observed incidence of warning signs (53.2%) could be related to the identification and utilization of these signs by the pediatricians from Rio de Janeiro as criteria for hospitalization (Table 2) [24]. Warning signs such as the reduction of platelet counts among children, followed by abdominal pain and hemo-concentration in all classification groups, indicates that these signs were the most recognized criteria for hospitalization (Table 2). However, which specific warning signs, if any, may be useful for predicting severity and death in these cases is beyond the scope of this study and would be better assessed with a prospective cohort design.

The major limitation of this study is its retrospective design, because signs and symptoms could have been incompletely recorded, especially among less severe cases, thereby generating a possible classification bias. Nevertheless, the standardized clinical care and rigorous data management protocols used in this study are likely to have mitigated inaccuracy in data collection. Although this study was performed at 3 pediatric reference centers for dengue in the city of Rio de Janeiro, it was a descriptive study, and the lack of a representative sample limits the generalizability of the results.

In spite of these limitations, the study showed the utility of the WHO 2009 dengue classification scheme to detect cases that are not classified by the WHO 1997 dengue classification scheme. In addition, the authors identified issues regarding the specificity of the revised scheme that could be refined in light of standard definitions such as those of the Consensus of Definitions for Organ Dysfunction in Pediatrics [13].

In conclusion, this study demonstrates the better sensitivity of the revised scheme to assess severe cases, which may allow for closer monitoring and management of children, and potentially avoid deaths. Although not easy to apply, it also shows the superiority of the traditional scheme to distinguish the truly severe cases that, in turn, could avoid workload to the health team.

Finally, the pattern of severity among children also permitted us to conclude that the inclusion of unusual dengue manifestations in the revised scheme has not shifted the emphasis from shock with consequent organ dysfunction, the major factor contributing to fatality in this study.

Acknowledgments

We thank Tamiris Moura Pone and Raphael Ferreira Silva, students of the Scientific Initiation Program of the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ, for careful data collection. We thank Rodrigo Jardim for designing the software used in the database.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PB. Performed the experiments: PB MLCG SMP. Analyzed the data: GAM MLCG OGC FFN PB.

Contributed reagents/materials/analysis tools: GAM MLCG SMP OGC FFN. Wrote the paper: PB GAM MLCG FFN.

References

- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, et al. (2010) Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol* 8: S7–16. doi:10.1038/nrmicro2460.
- Dengue (n.d.). Available: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=264&Itemid=363. Accessed 17 February 2014.
- WHO|Dengue (n.d.). WHO. Available: <http://www.who.int/denguecontrol/en/index.html>. Accessed 12 June 2013.
- Souza LJ de, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA de, Ribeiro MBT, et al. (2013) Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis* 17: 27–31. doi:10.1016/j.bjid.2012.08.020.
- WHO|Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control (n.d.). WHO. Available: http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue_9789241547871/en/. Accessed 10 June 2013.
- Cohen SN, Halstead SB (1966) Shock associated with dengue infection. I. Clinical and physiologic manifestations of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. *J Pediatr* 68: 448–456.
- WHO|Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: World Health Organization. (n.d.). WHO. Available: <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>. Accessed 3 June 2013.
- Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R, Thuy PTT, Van Thien C, et al. (2004) Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the World Health Organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg* 70: 172–179.
- Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, et al. (2006) The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 368: 170–173. doi:10.1016/S0140-6736(06)69006-5.
- Bandyopadhyay S, Lum LCS, Kroeger A (2006) Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health* 11: 1238–1255. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01678.x.
- Hadinegoro SRS (2012) The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health* 32 Suppl 1: 33–38. doi:10.1179/2046904712Z.00000000052.
- Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, et al. (2011) Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis* 11: 106. doi:10.1186/1471-2334-11-106.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6: 2–8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
- Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, et al. (2009) The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 10: 12–22. doi:10.1097/PCC.0b013e31819370a9.
- Altman DG, Bland JM (1994) Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 308: 1552–1552. doi:10.1136/bmj.308.6943.1552.
- Hawass NE (1997) Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol* 70: 360–366.
- Moskowitz CS, Pepe MS (2006) Comparing the predictive values of diagnostic tests: sample size and analysis for paired study designs. *Clin Trials Lond Engl* 3: 272–279.
- R Development Core Team (2008) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available: <http://www.R-project.org>.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36: 296–327. doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
- Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, et al. (2011) Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health* 16: 936–948. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x.
- Narvaez F, Gutierrez G, Pérez MA, Elizondo D, Nuñez A, et al. (2011) Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1397. doi:10.1371/journal.pntd.0001397.
- Mayxay M, Phetsouvanh R, Moore CE, Chansamouth V, Vongsouvat M, et al. (2011) Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults. *Trop Med Int Health* 16: 127–133. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02641.x.
- Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, et al. (2012) Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1676. doi:10.1371/journal.pntd.0001676.
- Gibson G, Souza-Santos R, Brasil P, Pacheco AG, Cruz OG, et al. (2013) From primary care to hospitalization: clinical warning signs of severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública* 29: 82–90.