



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

SOLOMAR MARTINS MARQUES

**FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES POR DENGUE EM MENORES
DE 15 ANOS NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA**

**Goiânia
2013**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

SOLOMAR MARTINS MARQUES

**FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES POR DENGUE EM MENORES
DE 15 ANOS NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador:
Professor Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

**Goiânia
2013**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

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

1. Identificação do material bibliográfico: Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	SOLOMAR MARTINS MARQUES		
E-mail:	Solomar14@hotmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor	Universidade Federal de Goiás		
Agência de fomento:		Sigla:	
País:	Brasil	UF:	CNPJ:
Título:	FATORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES POR DENGUE EM MENORES DE 15 ANOS NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA		
Palavras-chave:	dengue, pediatria, febre hemorrágica de dengue		
Título em outra língua:	Risk factors for complications for dengue in less than 15 years old in Goiânia, Central Brazil		
Palavras-chave em outra língua:	Dengue, dengue hemorrhagic fever. infants, children		
Área de concentração:	Pesquisa, Desenvolvimento e Avaliação Clínica de Fármacos, Medicamentos e Produtos		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	26/04/2013		
Programa de Pós-Graduação:	PPG Ciências da Saúde		
Orientador (a):	Paulo Sérgio Sucasas da Costa		
E-mail:	plcosta@terra.com.br		

3. Informações de acesso ao documento:

Liberção para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique: Outras restrições:

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

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

_____ Data: ____ / ____ / ____
Assinatura do (a) autor (a)

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

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA
TESE DE DOUTORADO**

Aluno: Solomar Martins Marques

Orientador: Prof. Dr Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Membros:

1. Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

2. Prof.^a Dra Cáritas Marquez Franco

3. Prof.^a Dra Claci Fátima Weirich Rosso

4. Prof.^a Dra Maria Ivone Oliveira Pinto Vilela

5. Prof.^a Dra Mariza Martins Avelino

OU

6. Prof.^a Dra Alessandra Vitorino Naghettini

7. Prof. Dr Marco Túlio Antônio García-Zapata

Data: 26/04/2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Dra. Elizabeth Silva de Oliveira Araújo (*in memoriam*), que com seu exemplo de dedicação e luta contra a dengue me iniciou, motivou e estimulou a dar os primeiros passos nesta tarefa.

Dedico ainda a todas as vítimas da dengue, especialmente a Princesa Videl Tsuki Iwamoto, uma vida ceifada tão precocemente.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais Alvinópolis Antônio Marques e Maria Lázara Marques, a quem devo a capacidade de lutar honestamente para transformar meus sonhos em realidade.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa, por ter aceitado o desafio de me orientar, o fazendo com brilhantismo, simplicidade e respeito, tornando-se para mim referência não só à pesquisa, mas exemplo de qualidade de vida saudável, me fazendo incorporar mais atividade física a minha vida.

À banca de qualificação, pelas sugestões muito pertinentes feitas pelos professores doutores Caritas Marquez Franco, Mariza Martins Avelino e Otaliba Libânio Morais Neto.

À Prof.^a Eliane Terezinha Afonso, amiga de longa data, companheira de estudos e “querida professora” em muitos momentos.

À Prof.^a Dra. Ruth Minimisawa, por seus preciosíssimos ensinamentos e sugestões, com a tranquilidade e o sorriso de quem, em sua maneira discreta, transborda conhecimentos.

Ao meu sobrinho Nelclier Martins Marques, pelo apoio, incentivo e disponibilidade em me socorrer, mesmo em horários e dias impróprios.

À Prof.^a Lusmaia Damaceno Camargo Costa por sua importante colaboração, coleguismo e ajuda com o programa Endnote, maravilhoso programa, mas que em certos momentos parece ter vida própria.

À mestra Adriana Helena de Matos Abe pela presteza, incentivo na elaboração deste trabalho.

Aos colegas da Pós-Graduação em Ciências da Saúde Guilherme Barbosa, Edward Esteves, Johnathan Freitas e Fernanda Peixoto, pela convivência, amizade, cumplicidade e coleguismo em estudar.

À Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, pelo trabalho e cuidado na entrada, organização dos dados e agilidade no auxílio à pesquisa.

SUMÁRIO

Dedicatória	vi
Agradecimentos	vii
Sumário	viii
Tabelas, Figuras e Anexos	ix
Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Resumo	xii
Abstract	xiii
1. Introdução	01
1.1. Considerações sobre o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e fichas de notificação	05
1.2. Justificativa	08
1.3. Revisão da literatura	09
2. Objetivos	37
3. Métodos	38
4. Resultados	43
5. Discussão	51
6. Limitações	57
7. Pontos Fortes	57
6. Conclusões	59
7. Referências	60
8. Anexos	78
Anexo 1 - Artigo 1	79
Anexo 2 – Artigo 2	89
Anexo 3 - Fichas de Investigação de Dengue	96
Anexo 4 - Parecer do Comitê de Ética	100
Anexo 5 – Cartão da Dengue	101

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Figura 1. Distribuição espacial dos sorotipos virais de dengue em Goiás, 2012.	04
Figura 2. Coleta, rotulagem, conservação e transporte das amostras para diagnóstico laboratorial de dengue (TDR).	21
Figura 3. Quadro com as candidatas a vacinas que estão em vários estágios de avançado desenvolvimento	33
Figura 4. Fluxograma de seleção de Casos (Febre Hemorrágica da Dengue e Dengue com Complicações) e Controles (Dengue Clássica). Idade <15 anos com dengue no município de Goiânia, no período de 2001 a 2011.	42
Figura 5. Diagrama de caixa com a distribuição das medianas de casos e controles por ano de 2001 a 2011	43
Figura 6. Frequência absoluta de casos de dengue em >15 dias e <15 anos por ano em Goiânia entre 2001 a 2011	45
Tabela 1. Distribuição de casos, controles e taxa de incidência da dengue em menores de quinze anos no município de Goiânia, entre 2001 a 2011 (n=3.3659).	44
Tabela 2: Distribuição de dengue *FHD e DCC (casos) e dengue clássica (controles) por idade e sexo, em menores de 15 anos, no município de Goiânia, de 2001 a 2011.	46
Tabela 3. Distribuição das manifestações clínicas de dengue em menores de 15 anos no município de Goiânia, entre 2001-2011 (n=3.359).	47
Tabela 4. Análise de regressão logística ajustada por exantema, idade, náuseas, diarreia e dor abdominal em menores de 15 anos no município de Goiânia, entre 2001-2011 (n=3.359).	48
Tabela 5. Distribuição das alterações laboratoriais entre paciente com *FHD e DCC (casos) e Dengue Clássica em menores de 15 anos no município de Goiânia, entre 2001-2011 (n=3.359).	48

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Ae. aegypti – *Aedes aegypti*

Ae. albopictus – *Aedes albopictus*

CDC - Centro de Prevenção e Controle de Doenças, Estados Unidos

CYD – TDV – Vacina tetravalente contra dengue em Fase IIa

DC – Dengue Clássica

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assays

FD – Febre da Dengue

FHD – Febre Hemorrágica da Dengue

FII- Ficha Individual de Investigação

FIN - Ficha Individual de Notificação

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

HI - Inibição da Hemaglutinação

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IgG – Imunoglobulina tipo G

IgM - Imunoglobulina tipo M

IIP - Índices de Infestação Predial por *Aedes aegypti*

LIRAA - Levantamento de Índice Rápido para *Aedes aegypti*

Mac-ELISA – Ensaio Imunoenzimático para Detecção de Anticorpos IgM - desenvolvido pelo CDC de Porto Rico

MS – Ministério da Saúde

NS1 – Proteína Não Estrutural 1 (“teste rápido”)

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

PAHO – Panamerican Health Organization

PCFAD – Programa de Controle da Febre Amarela e Dengue

PNCD – Programa Nacional de Controle da Dengue

PRNTN – Técnica de Redução de Placas por Neutralização

RFC – Reação de Fixação de Complemento

SCD – Síndrome do Choque de Dengue

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMS – Secretaria Municipal de Saúde

WHO – World Health Organization

RESUMO

Introdução: No século 21, o Brasil se tornou o país com maior número de casos relatados de dengue no mundo, com ampla distribuição do *Aedes aegypti* em todas as regiões e circulação simultânea dos quatro sorotipos. Goiânia tem confirmada a identificação dos quatro sorotipos e se encontra entre os municípios e localidades com maior concentração de casos notificados. **Objetivo:** Identificar marcadores clínicos e laboratoriais associados a formas graves de dengue em menores de quinze anos de idade, na cidade de Goiânia, de 2001 a 2011. **Métodos:** estudo caso-controle, onde Casos são definidos como formas graves (DCC e FHD) e os Controles, pacientes com DC. Utilizados dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Feita verificação da consistência, checagem e análise de dados, pelo programa SPSS 20. **Resultados:** 3.359 menores de 15 anos foram confirmados laboratorialmente como dengue, sendo 349 casos e 3.010 controles. Não apresentaram diferenças quanto ao sexo. Nota-se incremento da tendência de gravidade, ao longo dos anos (X^2 p/tendência= 19,03; $p < 0,0001$). Quanto à idade, o maior risco de formas graves foi nos estratos de 5 a 9 anos (OR 2,32; IC95% 1,28 - 4,03) e 10 a 14 anos (OR 2,08; IC95% 1,50 - 2,89). **Discussão:** Dor abdominal, hipotensão e fenômenos hemorrágicos como petéquias, epistaxe e sangramento gastrointestinal tiveram associação estatisticamente significativa com gravidade após regressão logística. Respectivo aos exames laboratoriais disponíveis, hemoconcentração, plaquetopenia e prova do laço tiveram associação estatisticamente significativa com FHD e DCC. Foram identificados 10 pacientes com complicação neurológica, sendo dois óbitos. **Conclusões:** avaliação clínica minuciosa e a coleta de hemograma são fortemente sugeridas em todos os pacientes na faixa etária pediátrica. Este trabalho contribuiu para consolidar os sinais clínicos clássicos e os laboratoriais básicos como importantes ferramentas auxiliares, tanto no diagnóstico, quanto no prognóstico de crianças e adolescentes com dengue.

Palavras-chave: dengue, pediatria, febre hemorrágica de dengue.

ABSTRACT

Introduction: In the 21st century, Brazil has become the country with the highest number of cases of dengue in the world, with a wide distribution of *Aedes aegypti* in all regions and simultaneous circulation of the four serotypes. The identification of the four serotypes is confirmed in Goiânia, which is among the municipalities and cities with the highest concentration of reported cases. **Objective:** To identify clinical and laboratory markers associated with complications and severe forms of dengue in Goiania, from 2001 to 2011. **Methods:** A case-control study in which the cases are severe forms (DHF and CCD) and the controls are patients with CD. Secondary data from the Information System for Notifiable Diseases (Sinan) was used, Brazilian Ministry of Health. Verification of consistency, checking and data analysis was performed by the SPSS 20.0 program. **Results:** 3359 patients aged under 15 years were laboratory confirmed as dengue, with 349 cases and 3010 controls. It did not differ by gender. It is noted an increased tendency to severity, over the years (X^2 for trend = 19.03, $p < 0.0001$). Regarding age, the greatest risk of severe forms strata was 5-9 years old (OR 2.32, 95% CI 1.28 to 4.03) and 10 to 14 years old (OR 2.08, 95% CI 1.50 to 2.89). **Discussion:** Abdominal pain, hypotension and hemorrhagic phenomena such as petechiae, epistaxis and gastrointestinal bleeding were significantly associated with severity after logistic regression. Regarding the laboratory tests available, hemoconcentration, thrombocytopenia and tourniquet test had statistically significant association with CCD and HDF. We identified 10 patients with neurological complications, including 2 deaths. **Conclusions:** detailed clinical assessment and collection of blood counts are strongly suggested for all patients in the pediatric age group. This study contributed to consolidate the classical signs and ordinary laboratories as important instruments in both the diagnosis, the prognosis of children and adolescents with dengue disease.

Keywords: dengue, pediatrics, dengue hemorrhagic fever.

1. INTRODUÇÃO

Globalmente, cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas sujeitas à dengue. A ampla disseminação do mosquito *Aedes aegypti* e do vírus da dengue possibilita o ressurgimento de epidemias de dengue em muitos centros urbanos nos trópicos (WHO, 2012a).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que dois quintos da população mundial estejam em risco de contrair dengue; além disto, aponta a ocorrência anual superior a cinquenta milhões de casos de infecção por dengue em todo o mundo. Em 2007, verificou-se, nas Américas, o registro superior a 890.000 pacientes com dengue, sendo 26.000 com febre hemorrágica de dengue (FHD) (WHO, 2009a; 2010a). Doenças reemergentes, como Febre do Oeste do Nilo, Febre Amarela e Chikungunya, agravam o quadro epidemiológico (RENAULT, SOLET, SISSOKO *et al.*, 2007).

O primeiro relato de pandemia de dengue foi descrito no século 18, na Filadélfia, Pensilvânia, Estados Unidos (RUSH, 1789), apesar de a dengue ter sido reconhecida como doença 10 anos antes, em 1779 (SILER, HALL e KITCHENS, 1926). A segunda ocorreu na Austrália em 1870 e se manteve com transmissão contínua até a Primeira Guerra Mundial. Uma grande epidemia foi relatada também na Grécia, em 1928. Durante a Segunda Guerra, houve disseminação por soldados do Sudeste Asiático para Japão, Ilhas do Pacífico, Filipinas e Havai. Manifestações de dengue grave foram primeiramente relatadas nas Filipinas e a seguir na Tailândia durante os anos de 1950 (HALSTEAD, 1992).

Na Ásia, países como Tailândia, Filipinas e Malásia, onde as epidemias ocorrem desde 1954, predomina o acometimento de faixa etária pediátrica, bem como as formas graves e não usuais da doença (THISYAKORN e THISYAKORN, 1994; ENDY, NISALAK, CHUNSUTTIWAT *et al.*, 2002; SHAH, DESHPANDE e TARDEJA, 2004; CARLOS, OISHI, CINCO *et al.*, 2005; HAMMOND, BALMASEDA, PEREZ *et al.*, 2005). O primeiro surto relatado de

dengue em Bangladesh foi o “Dacca fever” em 1964 (RUSSELL, BUESCHER, MCCOWN *et al.*, 1966; AZIZ, GORHAM e GREGG, 1967). Após esta fase, a magnitude da infecção permaneceu desconhecida na referida região até a epidemia de dengue em 1999 (ALAM, 2000). Nas Américas há o predomínio de casos na população adulta (GUZMAN e KOURI, 2003; GUZMAN, PELAEZ, KOURI *et al.*, 2006). No Brasil, tem se observado uma mudança na sua distribuição etária com progressivo aumento da incidência em menores de 15 anos e incremento de formas graves. Semelhante ao padrão epidemiológico do Sudeste Asiático (ROCHA e TAUIL, 2009; NIMMANNITYA, 1994).

No Brasil, referências clínicas da presença de dengue vírus (DENV) no século 20 datam do ano de 1916, no estado de São Paulo (MEIRA, 1916), mas sem documentação laboratorial. O primeiro pico epidêmico, com isolamento viral, ocorreu em 1981, no estado de Roraima, em Boa Vista (OSANAI, TRAVASSOS DA ROSA, TANG *et al.*, 1983), causada pelos sorotipos 1 e 4. Em 1986, a dengue se tornou um importante problema de saúde pública, pelo sorotipo DEN-1 no estado do Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste (FIGUEIREDO, CAVALCANTE e SIMÕES, 1991). A partir daí, a dengue vem atingindo o país de forma continuada e crescente, intercalando-se epidemias, em sua maioria, atribuídas à introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes e/ou alteração do sorotipo predominante. O DENV-2 foi introduzido no Brasil no ano de 1990, DENV-3 no ano de 2002; enquanto o sorotipo DENV-4, desde o ano de 1981, sem identificação autóctone do Brasil, foi identificado no ano de 2010, inicialmente no estado de Roraima, com posterior distribuição para outros estados (OSANAI, TRAVASSOS DA ROSA, TANG *et al.*, 1983; BISORDI, ROCCO, SUZUKI *et al.*, 2011; DE SOUZA, ROCCO, MAEDA *et al.*, 2011).

Atualmente, o Brasil caracteriza-se por ampla distribuição do *Aedes aegypti* em todas as regiões, com uma complexa dinâmica de dispersão do seu vírus, apresentando circulação simultânea dos 4 sorotipos. O Sorotipo DENV4 não circulava no país há 28 anos, tendo sido reintroduzido, como caso autóctone procedente da Venezuela. Tendo sido registrado oficialmente o

primeiro caso em agosto de 2010, em Boa Vista (RO). A seguir o vírus foi detectado nas regiões Norte e Nordeste (TEMPORAO, PENNA, CARMO *et al.*, 2011; ROCCO, SILVEIRA, MAEDA *et al.*, 2012).

No século 21 o Brasil se tornou o país com maior número de casos relatados de dengue no mundo, mais de três milhões de casos notificados de 2000 a 2005. Após 2007, mais de 60% dos casos relatados nas Américas, pela Organização Mundial da Saúde, são brasileiros, e ocorreu uma mudança não esperada na incidência da doença em pessoas menores de 15 anos de idade, com incremento de formas graves. O padrão inicial de casos de dengue clássica passa a ter um aumento das formas com pior evolução, em especial durante o período entre 2007 e 2009, com migração da gravidade para crianças (TEIXEIRA, COSTA, COELHO *et al.*, 2008; ROCHA e TAUIL, 2009; TEIXEIRA e BARRETO, 2009; SAN MARTIN, BRATHWAITE, ZAMBRANO *et al.*, 2010). A circulação do vírus da dengue nos últimos 20 anos resultou na maior exposição e possível imunidade de indivíduos mais velhos, desviando a média de idade de infecção primária e secundária para os grupos mais jovens (RODRIGUEZ-BARRAQUER, CORDEIRO, BRAGA *et al.*, 2011).

A orientação do Ministério da Saúde é que exames específicos sejam realizados para a totalidade dos casos suspeitos em período não epidêmico. No período de epidemia, os casos de dengue com complicação, febre hemorrágica de dengue e grupos especiais (incluindo menores de 15 anos, mesmo sem sinais de gravidade) devem ter exames específicos e inespecíficos de rotina (MS, 2009). Este fato mostra o estado da arte para identificação de dengue em menores de quinze anos, tanto nas formas mais graves, quanto nas formas clássicas (CAVALCANTI, VILAR, SOUZA-SANTOS *et al.*, 2011).

O registro de introdução do *Aedes aegypti* no estado de Goiás é do ano de 1987, no Sul do estado. Em 1990, identificado pela primeira vez em Goiânia e após cinco anos, 59 municípios registravam epidemias de dengue (SOUZA, SILVA e SILVA, 2010). Os primeiros casos de dengue no estado foram registrados em 1994, com a detecção de três subtipos virais (DENV-1, DENV-2 e DENV3), inicialmente na capital do estado de Goiás, tendo acontecido, neste

mesmo ano, a primeira epidemia de dengue, com notificação de aproximadamente 3.500 casos de dengue clássico, 98% registrados em Goiânia (MACIEL, 1999; NOGUEIRA, MIAGOSTOVICH, DE FILIPPIS *et al.*, 2001).

Nos últimos dez anos, Goiânia apresentou epidemias sucessivas entre 2001 e 2007, nas quais se alternaram anos de epidemias expressivas seguidas de anos com decréscimo do número de casos. A partir de 2008 foram observados três anos consecutivos de epidemias crescentes. Tendo sido confirmada a identificação dos quatro sorotipos. Além disto, Goiânia se encontra entre os municípios e localidades com maior concentração de casos notificados. Tendo apresentado no ano de 2011 um total de 16.492 casos notificados com taxa de incidência de 1.266/100.000 habitantes (SINAN/DVSA/DVS/SMS, 2012), sendo o aceitável até 300/100.000.

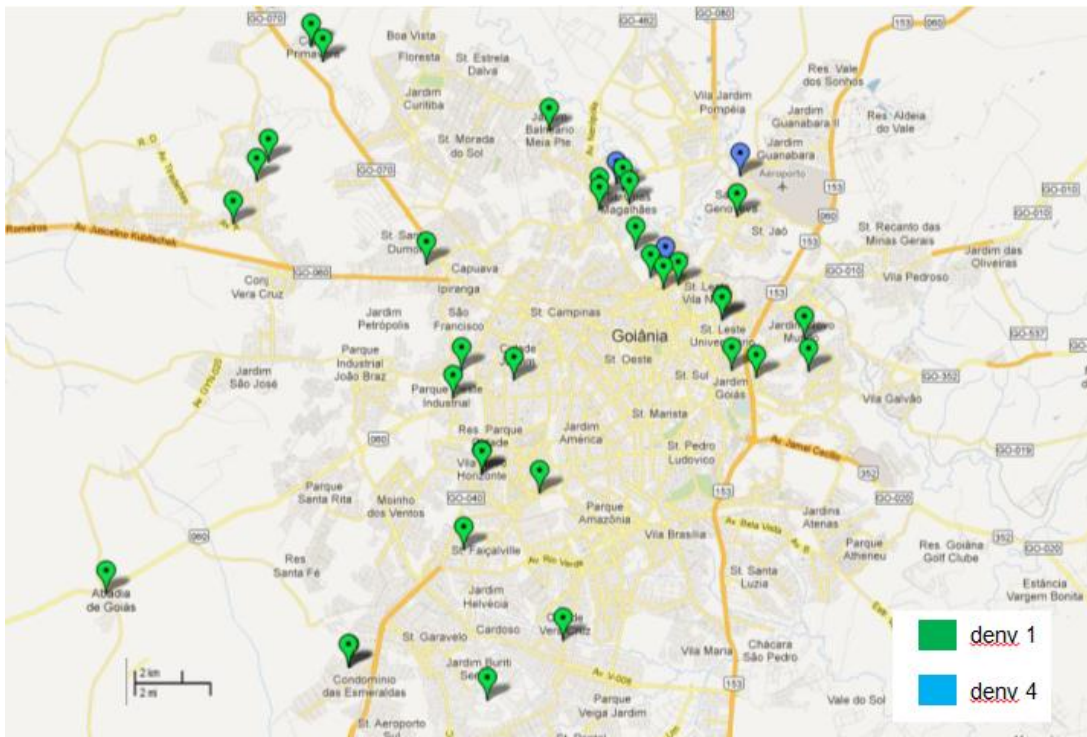


Figura 1: Distribuição espacial dos sorotipos virais de dengue Goiás/ GO, 2012.

Fonte: Ministério da saúde (MS, 2012)

A dengue é hoje objeto da maior campanha de saúde pública do Brasil, presente em todos os estados da federação (CAMARA, THEOPHILO, DOS SANTOS *et al.*, 2007).

O deslocamento da faixa etária de casos graves para menores de 15 anos apresentou seu pico em 2008, com um expressivo incremento na taxa de internação nessa faixa etária, coincidindo com a intensa circulação do DENV-2. O predomínio da expressão clínica nas Américas é de febre da dengue em adultos jovens, diferindo do Sudeste Asiático, onde a forma grave da dengue predomina em lactentes e crianças. Entretanto, nas Américas vem sendo descrito um aumento do número de casos de dengue em crianças ao longo da década de 2000.

O registro da introdução do mosquito vetor da dengue no estado de Goiás é de 1987. Em 1990, a doença foi descrita pela primeira vez em Goiânia. Cinco anos após a doença começou a apresentar características epidêmicas em 59 municípios, com características ascendentes, apesar das atividades de controle (SOUZA, SILVA e SILVA, 2010).

1.1. Considerações sobre o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e fichas de notificação

a) SINAN

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação é um sistema gerenciado pelo Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde e alimentado, principalmente, pela notificação e investigação, através de fichas de notificação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (MS, 2003) e modificados pela Portaria Nº 104 de 2011(MS, 2011e). Sua utilização permite a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, podendo fornecer subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a

identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica. O seu uso sistemático contribui para a democratização da informação, permitindo que todos os profissionais de saúde a tenham. É um importante instrumento auxiliar no planejamento da saúde.

Entre os anos de 2001 a 2006 foi o Ministério da Saúde do Brasil utilizou o sistema Sinan-Windows e a partir de 2007, passou-se a utilizar o Sinan-NET. Essa alteração acarretou mudanças no modelo das fichas de notificação/investigação. Campos como dengue prévio, vacina de febre amarela prévia, febre, data do início da febre, exantema, cefaléia, diarreia, dor, prostração, mialgia, náuseas, artralgia e outros deixaram de existir. No sistema Sinan-NET, foi criada uma versão simplificada da anterior, com introdução de casos classificados como dengue com complicações (DCC), não disponíveis anteriormente. Mas ambos os sistemas contêm informações demográficas sobre os casos, classificação final, critério de confirmação dos casos e detalhamento clínico dos casos classificados como FHD.

Apesar do Ministério da Saúde do Brasil ter adotado as definições de FD e FHD para os casos suspeitos e confirmados de dengue, diante das dificuldades encontradas para classificar todos os casos graves da doença em FHD, houve a necessidade, no início dos anos 2000, de uma classificação intermediária denominada “dengue com complicações - DCC” (MS, 2009), que após 2007 tornou-se obrigatória a descrição da complicação observada (MS, 2010b; 2011a).

b) FIN

A Ficha Individual de Notificação é preenchida pelas unidades assistenciais para cada paciente quando da suspeita da ocorrência de problema de saúde de notificação compulsória ou de interesse nacional, estadual ou municipal (anexo 3). Esse instrumento deve ser encaminhado aos serviços responsáveis pela informação e/ou vigilância epidemiológica das Secretarias Municipais, que devem repassar semanalmente os arquivos em meio magnético

para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES). A comunicação das SES com a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) deverá ocorrer quinzenalmente, de acordo com o cronograma definido pela SVS no início de cada ano. Há ainda a ficha de notificação negativa

c) FII

A Ficha Individual de Investigação é um roteiro de investigação que possibilita a identificação da fonte de infecção e os mecanismos de transmissão da doença. A Ficha de investigação de Dengue é dividida em duas partes: a *primeira* refere-se aos dados pessoais do indivíduo e data dos primeiros sintomas; a segunda parte refere-se ao agravo, como sintomas, hospitalização, exames laboratoriais, classificação final, critérios de classificação (laboratorial, vínculo epidemiológico) e evolução do caso (óbito, cura). O preenchimento é feito por profissionais de saúde, enviado a vigilância epidemiológica do município para digitação, análise, seguido de envio às vigilâncias epidemiológicas estadual e nacional. Especificamente na notificação de dengue são utilizadas duas fichas: a) Ficha Individual de Notificação (FIN) – onde constam dados básicos (pessoa, tempo e lugar) sobre o paciente. b) Ficha Individual de Investigação (FII) – além dos dados da notificação, possui dados completos sobre a doença, tais como local provável de infecção, exames laboratoriais, evolução do caso, classificação final, manifestações clínicas dos casos graves entre outros.

1.2. JUSTIFICATIVA

A dengue é uma doença de grande impacto internacional, mas permanece com alta morbidade e considerável letalidade no mundo. Em diferentes países, protocolos de diagnóstico e manejo não conseguiram reduzir a patamares aceitáveis as evoluções desfavoráveis (MARQUES e BATISTA, 2012). A imprecisão no diagnóstico precoce e no reconhecimento de sinais de agravamento, especialmente em crianças, suscita a busca por aperfeiçoamento na conduta frente aos pacientes com dengue, para obter melhor desfecho. Isso tem alimentado uma busca intensa por marcadores que identifiquem, com segurança, o iminente agravamento da doença. Em vários locais, não há disponibilidade laboratorial suficiente para exames específicos em fases precoces. Assim, ferramentas clínicas e laboratoriais básicas são necessárias para aperfeiçoar o diagnóstico e prognóstico da dengue (SINGHI, KISSOON e BANSAL, 2007; MORENS, 2009).

O reconhecimento precoce da dengue e a sua condução adequada, reduzem a letalidade a <1%, mas, caso contrário, pode se elevar a patamares superiores a 20%(WHO, 2005). A inexistência de tratamento próprio para dengue demanda acompanhamento contínuo, com intervenções apropriadas a cada paciente. Esta medida, no momento, é considerada de grande relevância para salvar vidas, enquanto não se consegue controlar o vetor ou prevenir contra picadas do mosquito (SINGHI, KISSOON e BANSAL, 2007; RIZZO, GRAMAJO, ESCOBAR *et al.*, 2012).

No Brasil, dengue é um agravo de notificação compulsória, devendo ser, todos os casos suspeitos, obrigatoriamente notificados á Vigilância Epidemiológica do município, sejam eles atendidos em unidades privadas ou públicas de saúde (MS, 1996).

Este estudo se propõe a contribuir para o melhor manejo clínico da dengue em menores de 15 anos de idade, auxiliando na identificação precoce de sinais clínicos e laboratoriais associados a formas graves dengue no município de Goiânia.

1.3. REVISÃO DE LITERATURA

1.3.1. Histórico, caracterização viral e epidemiologia:

A origem descrita de dengue se passa pelo ano de 1823, quando escravos da África Ocidental na América nomeavam uma epidemia africana com os termos *dinga* ou *dyenga*, que, posteriormente, foi transformada na expressão espanhola "dengue", assegurando a origem Swahili "Ki-denga-pepo", com precedentes em epidemias em Jakarta no ano de 1779, e febre quebra ossos da Filadélfia em 1790 (MARTINEZ, MACHADO, CONCEPCIÓN *et al.*, 1987). Apesar de ser uma doença conhecida há mais de 200 anos, foi apenas no ano de 1944 que ocorreu o isolamento dos sorotipos DENV1 e DENV2, no Havaí e Nova Guiné. Os sorotipos DENV3 e DENV4 foram isolados em 1956, nas Filipinas (GUZMAN, KOURI, BRAVO *et al.*, 1988).

Em 1950, somente nove países registravam ter dengue. A partir da década de 1960, a dengue tornou-se grave problema de saúde pública nas Américas (RIGAU-PEREZ, AYUSO-LAMADRID, WOLFF *et al.*, 1994; GUZMAN e KOURI, 2003). Hoje, mais de 100 países com uma população superior a 2,5 bilhões de pessoas estão em risco de infecção por dengue.

Desde 1986 a dengue aparece no cenário nacional como problema de saúde pública brasileira com a introdução do vírus dengue 1 (DENV-1), no estado do Rio de Janeiro e daí a sua dispersão por todo o país (FIGUEIREDO, 1996). Entre os anos de 2000 a 2004, o Brasil foi responsável por 70% dos casos de dengue relatados na região das Américas (SIQUEIRA, MARTELLI, COELHO *et al.*, 2005).

Doenças febris hemorrágicas causadas por vírus são zoonoses universalmente distribuídas pertencentes a quatro famílias de vírus RNA: *Arenaviridae*, *Bunyviridae*, *Filoviridae* e *Flaviviridae* (GONZALEZ, POURRUT e LEROY, 2007). O vírus da dengue pertence à família *Flaviviridae*, com cerca de 70 outros vírus, a maioria dos quais são arbovírus (arthropod-borne) e causam doenças de gravidade variável em humanos e animais.

O DENV pertence ao gênero Flavivírus, com 40-50 nm de tamanho e RNA de fita simples, um arbovírus, com predomínio nas regiões tropicais. São esféricos e têm envelope lipídico derivado das membranas das células hospedeiras. A dengue é a mais importante doença transmitida por vetor nas Américas e responsável por tirar a vida de milhões de pessoas em países em desenvolvimento (GÓMEZ-DANTÉS e WILLOQUET, 2009).

Existem quatro sorotipos, DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 que formam um sorogrupo antigênico distinto, conhecido como complexo dengue. Estes vírus apresentam genoma com cadeia única de RNA, tendo polaridade positiva. Possuem três proteínas estruturais: a proteína C, no nucleocapsídeo ou proteína do núcleo; a proteína M, associada à membrana; a proteína E do envelope que é a principal proteína, relacionada com a imunidade e provável virulência. O vírus dengue tem sete outras proteínas não estruturais conhecidas como: NS1; NS2a; NS2b; NS3; NS4a; NS4b; e NS5; e que estão relacionadas com a infecção viral (HALSTEAD, S. B., 1988; DEUBEL, NOGUEIRA, DROUET *et al.*, 1993; MONATH, 1994; GUBLER, 1998). As principais propriedades biológicas dos vírus estão na proteína; some-se a isto a capacidade de ligação a receptor, a hemoaglutinação dos eritrócitos, a indução neutralizadora de anticorpos e a resposta imunoprotetora. Algumas das proteínas não estruturais estão envolvidas na replicação dos vírus (CHANG, 1997).

O sequenciamento dos nucleotídeos possibilitou a classificação dos vírus da dengue em diferentes genótipos, conforme a sua sequência de nucleotídeos. A avaliação da junção de genes E/NS1 (RICO-HESSE, 1990) identificou cinco genótipos para os vírus da dengue 1 e dengue 2. A dengue 3 foi classificada em quatro genótipos de 23 amostras geográfica e cronologicamente distintas. A dengue 4 foi classificada em dois genótipos pelo estudo do gene E completo de 19 amostras virais (CHUNGUE, CASSAR, DROUET *et al.*, 1995; LANCIOTTI, GUBLER e TRENT, 1997).

A infecção por um dos sorotipos do vírus dengue confere imunidade somente para aquele sorotipo específico. Após pequeno período de proteção cruzada contra todos os outros sorotipos, os pacientes que se curaram de infecções primárias passam a ser susceptíveis as novas infecções por outros sorotipos heterólogos. Teoricamente, os indivíduos podem ser infectados pelos quatro sorotipos (SABIN, 1952; HALSTEAD, S. B., 1988; FERES, MARTELLI, TURCHI *et al.*, 2006).

O vírus da dengue é transmitido ao ser humano pela picada do mosquito fêmea infectado. O *Aedes aegypti* é o principal vetor envolvido na transmissão urbana embora o *Aedes albopictus* seja muito importante em alguns locais (GRATZ, 2004). Assim que o mosquito ingere sangue contaminado por DENV, a replicação viral inicia-se no intestino médio posterior do mosquito e a seguir no proventrículo e em outros órgãos e sistemas. O vírus aparece nas glândulas salivares após cerca de 8 a 12 dias, quando o mosquito torna-se capaz de transmiti-lo aos seres humanos (RODHAIN e ROSEN, 1997). O ser humano sadio pode desenvolver a doença após 3 a 15 dias da picada do mosquito contaminado, caracterizando o período de incubação (KUNO, 1997; GUBLER, 1998).

A incidência de dengue em Goiás no ano de 2010 foi de 1.700,1 casos por 100 mil habitantes, enquanto em Goiânia foi de 1.581,8 casos por 100 mil habitantes. Foram analisadas 3.303 amostras de soro com 716 positivas para DENV-1, 58 para DENV-2 e 19 para DENV-3. Ainda em Goiás, no ano de 2009, dados do SINAN mostraram a ocorrência de 131 casos confirmados de FHD com 12 óbitos. A Organização Mundial de Saúde considera aceitável uma letalidade por FHD de até 1% (TORREZ, 2005), mas na capital do estado de Goiás a letalidade foi de 9,2%.

Em Goiânia o número de casos de FHD variou de 7 a 60 por ano entre os anos de 2002 a 2009, com a letalidade permanecendo em níveis inaceitáveis (8,3% em 2009). No ano de 2011, foram notificados 17.014 casos de dengue com incidência de 1.306,9/100.000 habitantes. Por outro lado, tem sido observada a predominância de diferentes sorotipos no Centro-Oeste e no país:

DENV-3 no período de 2001 a 2006 e DENV-2 em 2007 a 2009. O ano de 2010 foi marcado por predominância de DENV-1. O primeiro caso de DEN-4 isolado em Goiânia foi feito em novembro de 2011. A maior letalidade no estado foi registrada no ano de 2010, quando foram registrados 1.013 casos graves, 81 óbitos e letalidade de 8,0% (MS, 2011d; SINAN, DVE, DVS *et al.*, 2012a).

1.3.2. Quadro clínico

O espectro clínico da dengue apresenta variações extremas indo de casos assintomáticos até apresentações com pior prognóstico, como febre hemorrágica (FHD) e síndrome do choque por dengue (SCD) (GUBLER, 1997). O Ministério da Saúde do Brasil divide os casos clínicos em três grupos principais, após a abordagem inicial dos suspeitos de dengue: a) dengue clássica; b) febre hemorrágica da dengue/síndrome de choque da dengue - FHD/SCD; c) dengue com complicações. As principais definições de apresentações clínicas são apresentadas a seguir (MS/FUNASA, 2002; MS, 2011):

Caso suspeito de dengue: todo paciente com febre de duração inferior a sete dias, acompanhado de ao menos dois outros sintomas como cefaléia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração e exantema, acompanhados ou não de fenômenos hemorrágicos.

Dengue clássica (DC): síndrome febril aguda com sinais e sintomas inespecíficos. Na criança, principalmente em menores de dois anos de idade, a dor pode ser manifestada por choro e irritabilidade. Outros sinais são possíveis de aparecer como: diarreia, recusa alimentar, vômitos, sonolência e exantema. A confirmação do caso deve ser feita laboratorialmente, ou, durante epidemia, por critérios clínico-epidemiológicos, com exceção dos primeiros casos, que exigem confirmação laboratorial. A infecção sintomática mais comum de DENV é a febre de dengue, ou dengue clássica, que apresenta mais frequentemente

febre, cefaléia, dor nos ossos e nas articulações (WILDER-SMITH e ELI SCHWARTZ, 2005).

Febre hemorrágica da dengue (FHD): é considerado caso de FHD o caso confirmado laboratorialmente com acompanhado de febre por período inferior a sete dias, trombocitopenia menor ou igual a $100.000/\text{mm}^3$, presença de fenômenos hemorrágicos espontâneos ou induzidos e extravasamento plasmático. A FHD tem início agudo, geralmente durante a defervescência da febre, entre o terceiro e quinto dia, momento em que se deve ter atenção especial, pois pode se instalar a Síndrome do Choque da Dengue (SCD), geralmente precedida por dor abdominal (WHO, 1997; MS, 2011).

Síndrome do choque da dengue (SCD): É um quadro de FHD com hipotensão ou pressão arterial convergente ($<20 \text{ mmHg}$), associado a um dos seguintes achados: pulso rápido e fraco, pele fria e úmida, agitação.

Dengue com complicações (DCC): são os casos que não se encaixam em dengue clássica, por apresentarem maior risco, mas que não contemplam todos os itens para se tornarem FHD. Neste grupo podem estar presentes as complicações neurológicas; disfunções cardiorrespiratórias; insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a $50.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria igual ou menor que $1.000/\text{mm}^3$ e óbito.

A infecção por DENV pode comumente afetar uma gama de órgãos e sistemas incluindo pele, sistema nervoso central, trato respiratório e sistema gastrointestinal (WHO/TDR, 2009). Algumas manifestações são menos comuns e incluem manifestações cardíacas, linfo reticulares, renal e ocular (GULATI e MAHESHWARI, 2007; BERAL, MERLE e DAVID, 2008).

Embora o diagnóstico clínico da síndrome do choque da dengue seja relativamente simples, FD e FHD podem apresentar alguma dificuldade na distinção clínica por apresentar quadro semelhante a várias outras doenças

indiferenciadas inicialmente, como febre tifóide, tifo, malária, leptospirose e infecção pelo vírus chikungunya. Por ser facilmente confundida com as outras infecções virais febris, no início da doença, o manejo pode ser prejudicado, pois não apresenta sinais ou sintomas próprios (HERTZ, MUNISHI, OOI *et al.*, 2012).

Os sinais e sintomas clínicos da dengue em pediatria podem variar desde formas assintomáticas até formas graves e óbito. O grau de dificuldade diagnóstica da dengue na infância é maior devido a se apresentar como uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos, além das formas inaparentes. Muitas outras doenças exantemáticas (com relato de mais de 50 agentes causadores de exantemas em crianças) comuns nesta faixa etária dificultam o diagnóstico de dengue em pediatria na vigência de exantema (GABLE, LIU e MORRELL, 2000; NELSON e STONE, 2000).

Inicialmente, o paciente pode apresentar febre alta, cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, tosse, coriza, apatia e hiporexia. O lactente demonstra a dor e a adinamia com choro persistente e irritabilidade. À medida que a doença avança podem aparecer náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, exantema, epistaxe, rubor facial, dor de garganta, gengivorragia, petéquias e sangramento intestinal. As formas graves como hepatite, hemorragias francas e choque (RODRIGUES, FREIRE, CORREA *et al.*, 2005) manifestam-se, geralmente, após o terceiro dia de doença, quando a febre começa a ceder. Em crianças menores de cinco anos, o início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica (MS, 2005).

A infecção na gravidez aumenta o risco não só para a mãe como também para o feto e o recém-nascido. Pode aumentar o risco de abortamento, prematuridade, natimortos e transmissão vertical, causando plaquetopenia neonatal grave, que necessita de transfusão de plaquetas (HALSTEAD, LAN, MYINT *et al.*, 2002). Na mãe, a plaquetopenia e a elevação de enzimas hepáticas pode confundir com HELLP síndrome (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count* - síndrome que ocorre em mulher

com pré-eclâmpsia e eclampsia) (FATIMIL, MOLLAH, AHMED *et al.*, 2003; CARROLL, TOOVEY e VAN GOMPEL, 2007).

As formas graves de dengue ocorrem, na maior parte dos casos, decorrentes à infecção secundária, por sorotipo diferente do primeiro, tanto em crianças quanto em adultos. Mas, em lactentes jovens, nascidos de mães que tiveram dengue previamente, mesmo uma infecção primária poderia causar FHD ou SCD. A transmissão vertical de DENV ou anticorpos IgG anti DENV tem sido associada à ocorrência de formas graves de dengue (FERNANDEZ, RODRIGUEZ, BORBONET *et al.*, 1994). Convulsões e insuficiência hepática são mais comuns em lactentes que em crianças mais velhas e as taxas de letalidade são quatro vezes mais altas em lactentes (KALAYANAROOJ e NIMMANNITYA, 2003). Assim, no primeiro ano de vida, a possibilidade da presença de anticorpos maternos heterofílicos para dengue, em níveis subneutralizantes, deixa os lactentes em processo de imunoamplificação com risco maior de desenvolver FHD quando naturalmente infectadas (OPAS e WHO, 1994; TORREZ, 1998; MOURÃO, LACERDA, BASTOS *et al.*, 2004).

Existem vários relatos de formas clínicas que fogem ao padrão e são potencialmente graves, com comprometimento do sistema nervoso central, cardíaco, hepático e digestivo com náuseas, vômitos e diarreia. Essas formas podem surgir tanto durante o quadro agudo, como durante a convalescença (SENEVIRATNE, MALAVIGE e DE SILVA, 2006; GULATI e MAHESHWARI, 2007; GONCALVES, 2011; SOARES, CABRAL-CASTRO, PERALTA *et al.*, 2011).

Os sinais de alarme ou de alerta são sinais clínicos e laboratoriais que chamam a atenção para a possibilidade de evolução para a forma grave da doença. Eles são pontuados pelo Ministério da Saúde do Brasil em todos os manuais de manejo clínico, compondo a última atualização: dor abdominal intensa e contínua; vômitos persistentes; hipotensão postural e/ou lipotimia; sonolência e/ou irritabilidade; hepatomegalia dolorosa; hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena); diminuição da diurese; diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia (<36°C); desconforto respiratório; aumento

repentino do hematócrito e queda abrupta das plaquetas(MS, 2011b).

Trabalho realizado com 902 pacientes com dengue relatou dor abdominal como preditor de gravidade em 99,3% e náuseas e vômitos em 79,9%(LÓPEZ, 2010). Pesquisas com exames de ultrassonografia em pacientes com dor abdominal mostram evidências de serosite definidas por derrame pleural, edema perivesicular e ascite. A dor abdominal está ainda fortemente associada à progressão para serosite e choque (MARÓN GM, ESCOBAR GA, HIDALGO EM *et al.*, 2011). O edema perivesicular é muito sugestivo de dengue hemorrágico e pode servir como critério indicativo de monitorização e hospitalização imediata, ainda que não seja patognomônico de dengue. Vários estudos em locais hiperendêmicos para dengue na Ásia referem presença de comprometimento hepático em pacientes com dengue, apresentando dor abdominal, hepatomegalia e registro de aumento significativo de aminotransferases (KUO, TAI, CHANG-CHIEN *et al.*, 1992).

Estudo realizado no Brasil por Uehara e colaboradores (UEHARA, DA CUNHA, PEREIRA *et al.*, 2006), em investigação das manifestações clínicas que poderiam estar relacionadas a alterações da função hepática, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que apresentavam enzimas hepáticas alteradas (ALT e AST) ou não. Entre os sinais e sintomas investigados aquele que apresentou tendência a associar-se com aumento de AST foi a dor abdominal, que ocorreu em 12,5% dos pacientes com AST normal e em 54,5% dos pacientes com AST alterada ($p < 0,01$). Rodrigues e colaboradores em estudo feito com 117 crianças no estado de Minas Gerais, Brasil, constatou que a prevalência de dengue foi 1,64 vezes maior (IC a 95%: 1,04-2,58) entre as crianças com AST elevada, sendo que em alguns casos a elevação da AST foi superior a 1.000u/l (RODRIGUES, FREIRE, CORREA *et al.*, 2005). Adenomegalia é um achado relativamente comum nos pacientes com dengue, tendo relato de encontro em até 40% dos pacientes com este diagnóstico (CAMPAGNA DDE, MIAGOSTOVICH, SIQUEIRA *et al.*, 2006).

A infecção por dengue tem sido associada a manifestações neurológicas desde o início do século 20. Vários sinais e sintomas neurológicos como

cefaléia, tonteira, vertigens, insônia, agitação, depressão e irritabilidade são classicamente associados à infecção aguda por dengue. Poucos casos cursam com quadros mais graves como encefalopatia ou quadros tardios de amnésia, demência, síndrome de Reye e meningoencefalite (MATTA, SOARES-MORENO, ALMEIDA *et al.*, 2004; GARCÍA-RIVERA, VORNDAM e RIGAU-PÉREZ, 2009).

As manifestações neurológicas de dengue podem ser agrupadas em três categorias quanto à patogênese: i) pelos efeitos neurotrópicos do vírus – encefalite, meningite, miosite; ii) relacionadas a manifestações sistêmicas da dengue – acidente vascular encefálico (hemorrágico ou isquêmico), paralisia hipocalêmica, encefalopatia; iii) pós-infecciosa – encefalomielite disseminada aguda (ADEM), mielite, encefalomielite, neuromielite óptica, neurite óptica, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de fadiga (R, P, RK *et al.*, 2011).

Estudo realizado com 100 crianças na Índia, 2009 a 2010, com sintomas e sinais neurológicos apresentou os seguintes resultados: convulsões em 70% dos casos e alteração do sensorio em 80%; papiledema e paralisia de nervos cranianos foram observados em 30% e sinais meníngeos em 80%; proteinorraquia elevada em 80%; IgM positiva no líquido em 35%; mortalidade de 4%. O vírus pode causar encefalite por ação direta – neurotropismo da dengue. O estudo sugere que em áreas endêmicas para dengue, encefalite por dengue tem de ser considerada, mesmo se não houver outros sinais clínicos sugestivos de dengue (KULKARNI e KUMAR, 2011).

Em trabalho recente realizado no Ceará, Brasil (ARAUJO, NOGUEIRA, ARAUJO MDE *et al.*, 2012), em 150 pacientes com doença infecciosa de evolução para óbito, 84 foram positivos para dengue, com evidencia de DENV no líquido cefalorraquidiano em 41. Estes 41 pacientes apresentaram encefalite (46,3%), meningoencefalite (34,1%) e meningite (19,5%). As manifestações clínicas mais importantes encontradas foram febre, cefaléia, irritabilidade, dispnéia, dor muscular, astenia, vômitos, dor abdominal, sonolência, agitação, tontura, convulsão, coma e rigidez de nuca.

A prova do laço foi apontada na classificação da OMS de 1997 como parte dos critérios para FD e FHD. A classificação revisada de 2009 (WHO/TDR, 2009) utiliza a prova do laço como um critério diagnóstico para dengue (sem sinais de alerta), dengue com sinais de alerta e dengue grave. Apesar de representar alteração da permeabilidade capilar e plaquetopenia, ela tem mostrado pouca utilidade diagnóstica em pacientes pediátricos, com amplas variações de sensibilidade (42 a 83%) e de especificidade (23,5 a 94%) (CAO, NGO, WILLS *et al.*, 2002; NORLIJAH, KHAMISAH, KAMARUL *et al.*, 2006). Recomenda-se que a prova do laço não seja realizada com garrote ou torniquete; apenas por meio do esfigmomanômetro. A pressão média entre a arterial máxima e mínima do paciente é mantida por 5 minutos (no adulto) e 3 minutos (na criança); quando positiva, aparecem petéquias sob o aparelho ou abaixo do mesmo. Se o número de petéquias for de 20 ou mais (em adultos) e 10 ou mais (em crianças), em um quadrado com 2,5 cm de lado, a prova é considerada positiva.

O diagnóstico definitivo de dengue só é possível com exames laboratoriais. Os exames são isolamento viral, detecção de antígeno viral ou RNA em tecidos ou soro ou sorologia com detecção de anticorpos específicos (KUNO, GOMEZ e GUBLER, 1991).

1.3.3. Diagnóstico Laboratorial

1.3.3.1. Exames específicos

A OMS define caso confirmado de dengue aquele que tem exame de isolamento viral positivo na fase inicial ou exame sorológico por HI \geq 1,280 ou ELISA IgM/IgG positivo no período de convalescença. Mas o diagnóstico laboratorial da dengue pode ser feito por diferentes maneiras, entre elas isolamento viral, detecção de genoma viral, detecção de antígenos virais e estudos sorológicos. A sorologia é a ferramenta mais utilizada (GUZMAN e KOURI, 2003).

Os anticorpos que são produzidos frente a uma infecção pelo DENV podem ser divididos em: i) anticorpos neutralizantes tipo-específicos; ii) anticorpos não neutralizantes de reação cruzada; iii) anticorpos neutralizantes cruzados entre os quatro sorotipos (KURANE e TAKASAKI, 2001; STEPHENSON, 2005; KURANE, MATSUTANI, SUZUKI *et al.*, 2011). Os anticorpos não neutralizantes de reação cruzada permanecem de uma infecção prévia e facilitam e reforçam a entrada celular de sorotipos diferentes em nova infecção – “anticorpos de reforço” (JAIN e CHATURVEDI, 2010).

O diagnóstico sorológico pode ser feito pelos seguintes testes: inibição da hemaglutinação (HI), reação de fixação de complemento (RFC), técnica de redução de placas por neutralização (PRNTN), ensaios de imunoabsorção enzimática - enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Estas técnicas tem como limitação a alta reatividade cruzada entre os quatro sorotipos ou mesmo com outros flavivírus (febre amarela, encefalite japonesa, vírus da encefalite de St. Louis), podendo ainda, em algumas áreas, reagir com vírus que não sejam flavivírus, como Oropouche, Mayaro ou Chikungunya. PRNTN é a técnica que apresenta maior especificidade para detecção de anticorpos contra dengue (CHADWICK, ARCH, WILDER-SMITH *et al.*, 2006). MAC-ELISA tem especificidade semelhante ao teste de inibição da hemaglutinação (IH) em infecções primárias e secundárias, mas pode ter reação cruzada com todos os sorotipos de dengue e outros flavivírus (VORDAM e KUNO, 1997).

Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs)

ELISA de captura de IgM (Mac-ELISA, desenvolvido pelo CDC de Porto Rico) é considerado o teste mais útil atualmente disponível para o diagnóstico de dengue, pela sua alta sensibilidade e factibilidade. Apresenta sensibilidade que varia de 90 a 97% em comparação com o padrão mais elevado do teste de inibição de hemoaglutinação. É o mais útil e veloz para a vigilância, porque requer somente uma amostra de soro na maioria dos casos, além de ser um exame simples. Por isso é amplamente recomendado (GUBLER, 1989; OPAS

e WHO, 1994). Esse teste ELISA pode ser usado tanto na fase aguda, para detecção de IgM, quanto na fase de convalescença, para detectar anticorpos IgG. Também pode ser útil para detectar antígenos (GUZMAN e KOURI, 1996). O anticorpo IgM antidengue se desenvolve após o quinto dia do início da doença. Tanto em primo infecções quanto nas reinfecções, os anticorpos IgM são detectáveis. Falsos positivos aparecem em menos de 2% dos casos, assim como reação a IgM baixa ou negativa nas infecções secundárias (KUNO, GOMEZ e GUBLER, 1991; JELINEK, 2000).

Exames laboratoriais específicos não são regularmente disponíveis em tempo hábil, tanto pelo alto custo (como a reação de polimerase em cadeia - RT-PCR), quanto pelo tempo de processamento não tão rápido por outras técnicas como o isolamento viral. Atualmente, em estágio inicial, ainda associado à pesquisa e utilizado em pequena escala, está sendo realizada a técnica de Elisa para NS1 (VAUGHN, GREEN, KALAYANAROOJ *et al.*, 1997; DUSSART, LABEAU, LAGATHU *et al.*, 2006; HALSTEAD, SUAYA e SHEPARD, 2007).

O exame RT-PCR propicia a detecção precoce de infecção por dengue quando os anticorpos ainda não são detectáveis. É menos sensível que o isolamento viral durante os primeiros dias de febre, mas após cinco dias de febre, ele é mais sensível.

Nos primeiros cinco dias da doença febril a infecção é detectada laboratorialmente por isolamento viral em cultura de células, detecção de RNA viral por teste de amplificação de ácido nucléico (NAAT), ou pela detecção de antígenos virais pelo método ELISA ou teste rápido.

A partir de 2006, avaliações começaram a ser feitas de uma técnica de Mac-Elisa para a proteína NS1 dos DENV e demonstraram sua aplicabilidade potencial no diagnóstico laboratorial precoce da infecção. A técnica foi comparada com o isolamento viral em cultura de células e com a técnica de RT-PCR, obtendo ótimos resultados, além da técnica de ELISA para detecção de IgG anti-NS1 (DUSSART, LABEAU, LAGATHU *et al.*, 2006). Os kits de

detecção de antígenos NS1 tornaram-se disponíveis comercialmente e podem ser usados em laboratórios com equipamentos básicos e fornecer resultados em poucas horas. Existe referência de que NS1 pode ser detectado em 22% de amostras de soro coletadas com mais de 10 dias após início da doença. A NS1 foi positiva em 37% das amostras na fase aguda com resultados PCR falso negativo, sugerindo a importância do NS1 para aumentar a sensibilidade diagnóstica na fase aguda (BESSOFF, PHOUTRIDES, DELOREY *et al.*, 2010). Por ser um teste de detecção rápida de antígeno da dengue pode ser usado no próprio local e fornecer resultados em menos de uma hora. Mas estes exames ainda são caros e não tipo-específico. O diagnóstico definitivo é feito a partir de história clínica compatível associada a exames inespecíficos e exames específicos, de acordo com a situação epidemiológica e com a gravidade.

Métodos de diagnóstico	Tipos de espécime biológico	Quantidade	Períodos para coleta	Recipientes	Armazenamento e Conservação	Transporte
Isolamento viral RT-PCR Detecção de antígenos virais (NS1)	Sangue Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5ml Adulto: 10ml	1º ao 5º dia de doença	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Freezer -70º C ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco
	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou punção	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Freezer -70º C ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco
Sorológico	Sangue/Soro Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5ml Adulto: 10ml	S1: 6º ao 10º dia após início de sintomas. S2: 11º ao 30º dia após início de sintomas	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Freezer -20º C	Nitrogênio líquido ou gelo seco
Histopatologia e Imunohistoquímica	Tecido Obtenção da amostra: necropsia ou punção	-	Logo após o óbito (no máximo até 12 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Temperatura ambiente, em formalina tamponada	Temperatura ambiente

Figura 2: Coleta, rotulagem, conservação e transporte das amostras para diagnóstico laboratorial de dengue (TDR).

Fonte: Ministério da Saúde (MS, 2009).

1.3.3.2. Exames inespecíficos

Além dos exames sorológicos e/ou virológicos para confirmação da doença, outros exames inespecíficos têm alto valor preditivo positivo, como o aumento das aminotransferases e alterações de leucócitos, plaquetas e na

concentração do hematócrito (DIETZ, GUBLER, ORTIZ *et al.*, 1996; SHIVBALAN, ANANDNATHAN, BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2004).

Alterações Laboratoriais: na dengue clássica a principal alteração na série branca é a leucopenia, embora possa ocorrer contagem de série branca normal ou mesmo leucocitose. É comum a ocorrência de linfocitose com atipia linfocitária. Quando comparada com outras doenças infecciosas, a dengue apresenta plaquetopenia mais importante, corroborando o diagnóstico. A protrombina também apresenta valores inferiores em pacientes com dengue (WILDER-SMITH, EARNEST e PATON, 2004; CHADWICK, ARCH, WILDER-SMITH *et al.*, 2006). Entretanto, na presença de sinais clínicos sugestivos e epidemiologia favorável à dengue, hemograma normal não afasta dengue. Plaquetopenia menor que 50.000 e leucopenia menor que 3.000 podem ser sinal de mau prognóstico (JAHAN, 2011).

No caso de FHD, particular atenção deve ser dada a hemoconcentração e verificada com dosagem de hematócrito e hemoglobina. Tem utilidade no diagnóstico e orienta a terapêutica. Alterações no coagulograma (aumento do tempo de protrombina, tromboplastina parcial e trombina) com diminuição do fibrinogênio, fator VIII e XII, antitrombina e antiplasmina, diminuição da albumina e alterações das enzimas hepáticas também podem ser encontradas (MS, 2005).

1.3.4. Vetor

Os vírus são transmitidos aos seres humanos através da picada de um mosquito *Aedes* fêmea infectada, que adquire o vírus ao se alimentar do sangue contaminado. Estudos sugerem que a autonomia de vôo destes mosquitos é de 400 metros. Isto significa que são as pessoas, e não os mosquitos, que transportam rapidamente o vírus dentro e entre as comunidades e lugares. Taxas de infecção são mais elevadas ao ar livre durante o dia. O habitat interior das residências é menos suscetível às variações climáticas e

aumenta a longevidade dos mosquitos. O quadro epidemiológico da dengue tem se intensificado, com o ressurgimento acentuado de seu principal vetor, em muitas áreas globais e do vetor secundário, *Aedes albopictus*. Este é essencialmente uma espécie silvestre que foi adaptada a ambientes humanos rurais, suburbanas e urbanas. Nas últimas décadas, o *Aedes albopictus* se espalhou da Ásia para a África, Américas e Europa, principalmente auxiliado pelo comércio internacional de pneus usados em que os ovos são depositados quando eles contêm a água da chuva. Surto de dengue também foram atribuídos a *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* e várias espécies do complexo *Aedes scutellaris* (LAUGHLIN, MORENS, CASSETTI *et al.*, 2012).

O *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* pertencem ao Ramo Arthropoda, Classe Hexapoda, Ordem Díptera, Família Culicidae, Gênero *Aedes*. Amplamente espalhados, principalmente entre as latitudes 35°N e 35°S, embora a espécie tenha sido identificada até a latitude 45°N, estes têm sido achados esporádicos apenas durante a estação quente, não sobrevivendo ao inverno. Ainda pela baixa temperatura, sua ocorrência é relativamente incomum em altitudes superiores a 1.000 metros, mas já foi referida sua presença a 2.200 metros acima do nível do mar, na Índia e na Colômbia. Os estágios imaturos de larvas são encontrados em recipientes com água, principalmente em locais próximos a habitações e artificiais, muitas vezes dentro de casa. Epidemias de dengue tem também sido atribuídas a *A. albopictus*, *A. polynesiensis* e várias espécies de *A. scutellaris*. Desde os anos 1980, o vetor *A. albopictus* espalhou-se da Ásia para África, as Américas e Europa (WHO, 2010).

É possível pensar que o principal vetor, o *A. aegypti*, tenha se originado na África e daí se espalhado globalmente com a expansão da navegação comercial nos séculos 17 e 18. Embora tenha havido uma redução significativa do mosquito devido aos numerosos programas de erradicação nas Américas, a partir dos anos 1930 à década de 1970 (SOPER, 1963; GUBLER, 1998a), o *A. aegypti* se recuperou em escala maior que a anterior, após cessação dos programas (TABACHNICK e POWELL, 1979; GUBLER, 1997; RIGAU-PÉREZ, CLARK, GUBLER *et al.*, 1998).

Os ovos do *Aedes aegypti* são depositados nas paredes internas dos depósitos que servem como criadouros, próximos à superfície da água. No momento da postura os ovos são brancos, mas, rapidamente, adquirem a cor negra brilhante. A fecundação se dá durante a postura e o desenvolvimento do embrião se completa em 48 horas. Uma vez completado o desenvolvimento embrionário, os ovos podem suportar condições muito secas (dessecação) e permanecem viáveis durante muitos meses na ausência de água (WHO, 2012b).

Os limiares de risco de transmissão de dengue propostos pelo Programa Nacional de Controle da Dengue para os indicadores obtidos mediante o LIRAA (Levantamento de Índice Rápido para *Aedes aegypti*) são os seguintes (MS, 2009): IIP (índice de infestação predial) menor que 1% - satisfatório, entre 1 e 3,9% - alerta; maior que 3,9% - risco.

1.3.4.1. Larva

A fase larvária é o período de alimentação e crescimento. As larvas passam a maior parte do tempo alimentando-se principalmente de material orgânico acumulado nas paredes e fundo dos depósitos. As larvas possuem quatro estágios evolutivos. A duração da fase larvária depende da temperatura, disponibilidade de alimento e densidade das larvas no criadouro. Em condições ótimas, o período entre a eclosão e a pupação pode não exceder a cinco dias. Contudo, em baixa temperatura e escassez de alimento, o 4º estágio larvário pode prolongar-se por várias semanas, antes de sua transformação em pupa.

1.3.4.2. Pupa

As pupas não se alimentam. É nesta fase que ocorre a metamorfose do estágio larval para o adulto. Quando inativas se mantêm na superfície da água, flutuando, o que facilita a emergência do inseto adulto. O estado pupal dura, geralmente, de dois a três dias.

1.3.4.3. Adulto

O adulto de *Aedes aegypti* representa a fase reprodutora do inseto. Como ocorre com grande parte dos insetos alados, o adulto representa importante fase de dispersão. Entretanto, com o *Aedes aegypti* é provável que haja mais transporte passivo de ovos e larvas em recipientes do que dispersão ativa pelo inseto adulto. O *Aedes aegypti* é escuro, com faixas brancas nas bases dos segmentos tarsais e um desenho em forma de lira no mesonoto. Nos espécimes mais velhos, o desenho da lira pode desaparecer, mas dois tufo de escamas branco-prateadas no clipeo, escamas claras nos tarsos e palpos permitem a identificação da espécie. O macho se distingue essencialmente da fêmea por possuir antenas plumosas e palpos mais longos. Logo após emergir do estágio pupal, o inseto adulto procura pousar sobre as paredes do recipiente, assim permanecendo durante várias horas, o que permite o endurecimento do exoesqueleto, das asas e, no caso dos machos, a rotação da genitália em 180°. Dentro de 24 horas após emergirem, podem acasalar, o que vale para ambos os sexos. Uma única inseminação é suficiente para fecundar todos os ovos que a fêmea venha a produzir durante sua vida. As fêmeas se alimentam mais frequentemente de sangue, servindo como fonte de repasto a maior parte dos animais vertebrados, mas mostram marcada predileção pelo ser humano (MS, 2001), que é a fonte de infecção e é também o reservatório vertebrado. Existe relato na Ásia e na África, de um ciclo selvagem envolvendo macacos (MS, 2010d).

1.3.5. Resposta antigênica

Halstead e colaboradores mostraram que na infecção secundária em primatas pelo sorotipo 2, os níveis de viremia dos animais eram mais elevados do que naqueles que não apresentavam anticorpos, ativa ou passivamente transferidos, de vírus de dengue heterólogo (HALSTEAD, CASALS,

SHOTWELL *et al.*, 1973; HALSTEAD, SHOTWELL e CASALS, 1973a; HALSTEAD, 1979). O vírus dengue é responsável tanto pela febre da dengue quanto pela febre hemorrágica da dengue. Muitas pesquisas têm demonstrado que os anticorpos podem neutralizar ou reforçar a infecção. A resposta de anticorpos humanos é complexa, pois envolve uma resposta policlonal primária e secundária para infecções causadas por 4 diferentes sorotipos de dengue vírus. A maioria dos anticorpos dengue específicos encontrados em soros humanos imunes são fracamente neutralizantes e se ligam a outros sorotipos. Os anticorpos humanos especificamente neutralizantes para DENV são uma pequena fração da resposta anticórpica específica. Apesar dos sorotipos serem antigenicamente relacionados, eles não conferem proteção cruzada, assim, a infecção por um determinado sorotipo não oferece proteção contra infecção pelos outros sorotipos (BARNES e ROSEN, 1974).

Figueiredo e colaboradores relataram a ocorrência de quatro casos coinfeção natural com DENV-3/ DENV-4 em áreas altamente endêmicas com diferentes sorotipos transmitidos por muitos anos na cidade de Manaus, entre 2005 e 2010 (FIGUEIREDO, NAVECA, OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Existe relato de FHD 20 anos após a infecção primária e aumento de gravidade quando a infecção secundária ocorre após intervalo longo, em comparação com intervalos mais curtos, o que reforça a necessidade de se obter uma imunidade de longo prazo para os quatro vírus (GUZMAN, KOURI, VALDES *et al.*, 2002).

A principal teoria proposta para explicar o risco aumentado de gravidade em casos secundários seria o aperfeiçoamento anticorpo dependente, no qual anticorpos heterólogos neutralizantes fracos, provenientes de uma primeira infecção, reconhecem a nova infecção viral, se ligariam ao segundo sorotipo e formariam um complexo antígeno-anticorpo munindo células mielóides tais como monócitos e macrófagos. A partir daí, é internalizado pela imunoglobulina. Por ser anticorpo heterólogo, o vírus não é neutralizado, conseguindo se replicar dentro do macrófago. Este processo é conhecido como

aperfeiçoamento anticorpo dependente (HALSTEAD, O'ROURKE e ALLISON, 1977; HALSTEAD, S. B., 1988).

Outra hipótese seria a virulência de sorotipos e cepas (INNIS, ECKELS, KRAISELBURD *et al.*, 1988) que seria causada por mudanças genéticas no genoma viral com interferências fenotípicas na replicação, gravidade da doença e no potencial epidêmico.

1.3.6. Classificação

A Classificação da Organização Mundial da Saúde, formulada em 1974, pelo Comitê Técnico Consultivo, baseada em estudos no Children's Hospital em Bangkok, Tailândia, nos anos 1960 e focados nos padrões daquele tempo. E dividiu em Febre da Dengue, Febre Hemorrágica de Dengue e Síndrome do Choque da Dengue (WHO, 1997).

O ponto central nessa classificação seria diferenciar febre de dengue, doença febril com algum sangramento e dengue hemorrágica. Apesar de o nome ser sugestivo, a FHD não é caracterizada somente pela hemorragia, mas sim por aumento da permeabilidade vascular, que leva a uma síndrome de extravasamento capilar, podendo, insidiosa ou lentamente, levar a Síndrome do Choque de Dengue. A FHD tem como fenômeno hemorrágico mais comum a prova do laço positiva (em torno de 76 a 100%), podendo ainda ocorrer vários outros tipos de sangramentos. Casos de choque sem hemorragias e acometimentos neurológicos podem estar associados à FHD. Pela classificação da OMS 1997, ficou estabelecido que a doença passaria a ser subclassificada em duas categorias: Febre da Dengue e Febre Hemorrágica da Dengue. A Síndrome do Choque da Dengue seria uma forma perigosa e intensa de febre hemorrágica de dengue.

À medida que a dengue se espalhou pelo mundo, a classificação da doença em FD, FHD (Graus 1 e 2), e SCD (DH graus 3 e 4) passou a não ser universalmente aplicável para o manejo clínico (BALMASEDA, HAMMOND, PEREZ *et al.*, 2005; BANDYOPADHYAY, LUM e KROEGER, 2006; RIGAU-PÉREZ, 2006; HADINEGORO, 2012). A Classificação Revisada da OMS 2009

(WHO/TDR, 2009) se baseou na gravidade da doença. Assim subdividiu-se dengue em “Sem Sinais de Alerta”, “Com Sinais de Alerta” e “Dengue Grave”(WHO, 2012a).

1.3.6.1. Dengue sem sinais de alerta

É um quadro de dengue manifestado por febre e dois dos seguintes achados: náuseas ou vômitos, exantema, dores, leucopenia ou prova do laço positiva.

1.3.6.2. Dengue com sinais de alerta

Quadro de dengue como definido acima, associado a qualquer um dos seguintes achados: dor ou desconforto abdominal, vômitos persistentes, edemas, sangramento mucoso, letargia ou agitação, hepatomegalia (superior a 2 cm) ou hemoconcentração associada a plaquetopenia.

1.3.6.3. Dengue grave

Dengue com pelo menos um dos critérios: extravasamento grave de plasma levando a choque, desconforto respiratório por edema ou acúmulo de líquidos; hemorragia grave avaliada por médicos; comprometimento importante de órgãos; enzimas hepáticas (AST e ALT) ≥ 1.000 U/L; comprometimento do sistema nervoso central (comprometimento da consciência); falência cardíaca ou de outros órgãos.

A Classificação Revisada da OMS 2009 representa para o clínico a recomendação de internação para todos os pacientes que apresentarem algum sinal de alerta. O seguimento não criterioso de tal recomendação, especialmente em locais onde haja pouca experiência prévia no manuseio de dengue e dengue hemorrágica, pode levar a uma hospitalização em massa, prejudicando os serviços primários de triagem e confundindo o reconhecimento

de pacientes que realmente necessitem medidas de resgate, com reposição de fluidos, podendo resultar em possibilidade de aumento da letalidade (SRIKIATKHACHORN, ROTHMAN, GIBBONS *et al.*, 2011).

1.3.7. Tratamento clínico

Ausência de terapêutica específica para infecções por vírus da dengue não significa, necessariamente, falta de tratamento. O paciente deve ser orientado a ter repouso no leito e estimulado a aumentar a ingestão de fluidos para prevenir a desidratação, principalmente durante a fase febril. A cefaléia, a febre, a dor nos olhos, dor nas articulações e dor muscular podem e devem ser tratadas com analgésicos comuns à base de dipirona e paracetamol. Aspirina e outros medicamentos antiinflamatórios não esteroidais, como o ibuprofeno, devem ser evitados por causa de suas propriedades anticoagulantes. Em crianças eles podem causar também a síndrome de Reye (CDC, 2012).

A redução da mortalidade por dengue requer um processo organizado que garanta rapidez diagnóstica, tratamento hábil, adequado e encaminhamento aos serviços de maior complexidade, quando for necessário. A maioria dos pacientes com dengue se recupera sem hospitalização; entretanto, alguns podem progredir para doença grave. Os princípios de triagem e as decisões de manejo aplicadas na atenção primária e secundária, onde os pacientes possam ser vistos e avaliados pela primeira vez, permitem identificar aqueles que se encontram em risco de desenvolver dengue grave e necessitam atenção hospitalar. O sucesso do tratamento do paciente com dengue consiste na capacidade de reconhecimento precoce dos sinais de alarme, acompanhar (anexo 5) e tomar medidas terapêuticas rápidas, inclusive o tratamento de dengue grave nos centros de referência (OMS, 2010; MS, 2011b).

A infecção pelo vírus da dengue pode produzir um amplo espectro de sintomas, a maioria não específica, tornando o diagnóstico baseado na clínica de acurácia limitada. A confirmação laboratorial precoce de suspeita clínica é de grande valia, porque alguns pacientes podem evoluir rapidamente de doença

branda para doença grave ou morte em períodos curtos de tempo. Intervenções rápidas podem ser requeridas para salvar vidas.

1.3.7.1. Transfusão de plaquetas

As diretrizes da OMS 2009 para dengue não defendem o uso profilático de transfusões de plaquetas. As diretrizes regionais de 2011 da OMS fazem normativas regionais que refletem ampla variação na prática clínica, indicativos da escassez de evidências clínicas norteadoras deste procedimento. Para o Sudeste da Ásia, a transfusão profilática de plaquetas pode ser considerada nos pacientes com contagem de plaquetas menor que 10×10^9 (WHO/TDR, 2009; WHO, 2011a), mas existe flexibilidade de conduta de acordo com o país, havendo a necessidade de individualização para cada realidade dentro das recomendações da OMS. O Brasil não segue esta recomendação. A transfusão de plaquetas, por ser uma prática relativamente dispendiosa e com risco potencial, carece de maiores evidências científicas para regulamentação do seu uso em casos de dengue (WHITEHORN, ROCHE, GUZMAN *et al.*, 2012).

Várias doenças cursam com plaquetopenia e sangramento, mas sem conhecimento específico dos mecanismos causais. Supressão medular precoce com destruição periférica de plaquetas foi postulada inicialmente para explicar a plaquetopenia (HALSTEAD, 2007). Recentes estudos reforçam o papel da imunidade no resultado da doença. Altos níveis de IFN- α (interferon- α) e IFN- γ (interferon- γ) em resposta à infecção pelo DENV sugerem associação com resposta do hospedeiro. Alta concentração de células NK e NK ativadas tem sido também relacionada com doenças moderadas (AZEREDO, DE OLIVEIRA-PINTO, ZAGNE *et al.*, 2006; CLYDE, KYLE e HARRIS, 2006).

Transfusão de plaquetas é uma prática utilizada atualmente na clínica para prevenir e tratar sangramentos em paciente com plaquetopenia por falência de medula óssea. Embora avanços consideráveis tenham sido feitos em terapia de transfusão de plaquetas nos últimos 30 anos, algumas áreas

continuam sem consenso, especialmente a transfusão profilática para sangramento por trombocitopenia. A prática de transfusão de concentrado de plaquetas ou sangue não deve ser executada apenas baseada em contagem de plaquetas (RANJIT, KISSOON e JAYAKUMAR, 2005). Especificamente, no caso de infecção por dengue, plaquetopenia é frequentemente observada no curso de hemorragia e pode ocorrer na doença grave. O grau de plaquetopenia correlaciona com a gravidade da infecção e pode contribuir para o risco de hemorragia. Transfusão profilática de plaquetas é algumas vezes defendida como medida preventiva, mas não existem evidências, atualmente que suportem esta prática (WHITEHORN, ROCHE, GUZMAN *et al.*, 2012). Em crianças com plaquetopenia grave, mas sem fenômenos hemorrágicos importantes, a transfusão de plaquetas não altera o prognóstico (KABRA, JAIN, MADHULIKA *et al.*, 1998).

1.3.7.2. Uso de corticosteróide

Em revisão realizada com quatro ensaios clínicos randomizados e quase randomizados controlados, comparando o uso de corticosteróide com placebo ou sem corticosteróide e sem placebo, em 284 pacientes diagnosticados como síndrome do choque da dengue, o uso de corticosteróides não foi mais eficaz que o placebo ou o não tratamento na redução do número de mortes (RR 0.68, 95% CI 0.42 a 1.11), ou no número de complicações graves (convulsão e hemorragia pulmonar). Portanto, não existem evidências suficientes que justifiquem o uso de corticosteróides no manejo de síndrome do choque da dengue. O uso de prednisolona na fase aguda não protegeu contra formas graves, bem como não esteve relacionado com piora clínica (PANPANICH, SORNCHAI e KANJANARATANAKORN, 2010; TAM, NGOC, TIEN *et al.*, 2012).

1.3.7.3. Vacinas

Após mais de 65 anos da identificação do vírus da dengue, nenhuma vacina foi licenciada para uso programático na população, apesar de outras doenças causadas por flavivírus terem obtido êxito neste sentido há décadas.

Não existe ainda uma candidata vacinal que contemple os requisitos básicos de segurança e resposta imune eficiente e balanceadas, capaz de proteger em longo prazo contra os quatro sorotipos. O fato de o DENV ter quatro sorotipos distintos sorológica e geneticamente circulando, ao mesmo tempo, em muitas áreas endêmicas, pode complicar o desenvolvimento desta vacina. Enquanto a infecção por um sorotipo viral protege contra a reinfecção do mesmo vírus, esta imunidade não acontece com sorotipos virais diferentes. Pelo contrário, infecções subsequentes estão associadas à maior gravidade da doença (HOMBACH, 2007; AZEVEDO, 2011).

A partir do início dos anos 1990 houve rápido progresso no desenvolvimento de vacinas para dengue. Nos últimos anos o desenvolvimento da vacina tem acelerado muito. Hoje, várias vacinas estão em desenvolvimento em vários estágios com cinco ensaios clínicos em andamento de candidatas a vacinas. As candidatas mais avançadas tem dados preliminares favoráveis e possibilidade de licenciamento ainda até 2015. Ensaios clínicos estão em andamento com cinco candidatas a vacinas, algumas mais adiantadas com avaliações preliminares muito positivas. Diferentes vacinas estão sendo empregadas, vacinas vivas atenuadas, vacinas de vírus quiméricos vivos e recombinantes, vacinas de subunidades de DNA Mesmo com muitas vacinas apresentando resultados preliminares promissores, nenhuma ainda parece ser tão imunogênica e segura para ser usada em serviços de rotina de maneira programática (DVI, 2012).

Para evitar o risco potencial aumentado de desenvolver FHD/SCD devido ao esperado aumento da descrita resposta imune (HALSTEAD, S., 1988), o desenvolvimento de uma vacina contra dengue segura e eficaz é uma prioridade em saúde pública definida pela OMS, necessitando ser eficaz contra os quatro sorotipos (RAVIPRAKASH, WANG, EWING *et al.*, 2008; WATANAVEERADEJ, SIMASATHIEN, NISALAK *et al.*, 2011)

Developer	Preclinical	Clinical Evaluation				Licensure
		Phase I	Phase II	Phase IIb	Phase III	
sanofi pasteur	2001	2003		2010	2012	2015
GSK/WRAIR LAV		→		On hold		*
GSK/WRAIR PIV	2005	2012				>2015
NIH		2000	2000			
	Biological E		2011*			*
	Butantan		Mid – 2011	Late 2012		2015
	Panacea		2011*			*
	Vabiotech		2012*			*
Inviragen/CDC	2000	2011	2011			>2015
Merck (Hawaii)	2007	2011	*			>2015

Figura 3: quadro com as candidatas a vacinas que estão em vários estágios de avançado desenvolvimento. Fonte: PDVI, 2012(DVI, 2012)

*Estimado

O que dificulta grandemente o desenvolvimento de uma vacina contra a dengue é a existência de quatro sorotipos de vírus (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4), que podem causar a doença. A vacina deve imunizar contra todos os quatro tipos para ser eficaz (MAHONEY, FRANCIS, FRAZATTI-GALLINA *et al.*, 2012).

As pesquisas com vacinas que estão em estágios mais avançados são de três tipos: i) Vacinas vivas atenuadas; ii) Vacina inativada purificado; iii) Vacina de subunidade. Até o momento, vacinas com vírus vivos atenuadas têm sido mais pesquisadas e parecem apresentar resultados mais promissores.

Vacinas vivas atenuadas: as primeiras tentativas de desenvolver uma vacina para a dengue, a partir dos anos 1920 e 1930, consistiam da atenuação do vírus por repetidas passagens através de células de origem animal ou mistura com bile de boi. Atualmente faz-se a passagem através de células de animais, e técnicas modernas de manipulação genética. Estas vacinas foram preparadas tanto por meio de passagem de célula tradicional quanto por técnicas genéticas mais avançadas, incluindo quimerização e deleção do gene. Contem formas

atenuadas de um vírus da dengue. Existe grande expectativa de sucesso nesta tecnologia por já ter sido utilizada com outras flavoviroses como febre amarela e encefalite japonesa. O desafio com dengue é o de desenvolver uma vacina tetravalente segura e eficaz. No caso da Febre Amarela e encefalite japonesa a vacina foi mais precisa por se tratar de proteção contra apenas um sorotipo.

A candidata à vacina da dengue, clinicamente, mais avançada é a vacina contra a dengue febre amarela quimérica (CYD - TDV). Inicialmente foi desenvolvida pela Acambis e a seguir foi adquirida pela Sanofi Pasteur. Baseia-se na vacina da febre amarela com substituições de dois genes que codificam proteínas de dengue (quimérica FA-dengue), e tem sido estudada em ensaios não clínicos e clínicos. Está agora na Fase III do ensaio clínico em teste (WHO, 2013).

Vacina inativada purificada. A GlaxoSmithKline (GSK) tem uma longa história de pesquisas sobre vacinas contra a dengue e a partir de 2010 iniciou estudos pré-clínicos em uma vacina purificada inativada originalmente desenvolvida pelo Walter Reed Army Institute for Medical Research. GSK assinou um acordo de pesquisa para desenvolver esta vacina com Oswaldo Cruz Foundation do Brasil.

Vacina de subunidade utilizando a proteína do envelope do vírus da dengue entrou na Fase 1 de ensaios clínicos. Esta vacina mais avançada foi desenvolvida, originalmente, por Hawaii Biotech Inc. Em 2010 a Merck adquiriu os direitos para as vacinas, e uma Fase 1 do experimento do produto Havaí foi concluída.

Existem vários outros tipos de vacinas de dengue em desenvolvimento com outras técnicas, incluindo subunidade recombinante e tecnologias de inativação tradicionais.

1.3.7.4. Tratamento com fármaco antiviral

O número de fármacos antivirais contra o vírus da dengue é restrito e

com baixa eficácia e alta toxicidade, não existindo ainda drogas antivirais seguras para uso rotineiro na prática clínica (ABE, MARQUES e COSTA, 2012; SALGADO, ZABALETA, HATCH *et al.*, 2012).

Plantas e derivados de plantas são muito usados para o desenvolvimento de novas drogas antivirais devido à expectativa de poucos efeitos colaterais e sua alta acessibilidade na natureza. Até o momento uma terapia antiviral não se encontra disponível para tratamento de dengue. Tradicionalmente, o desenvolvimento da droga antiviral tem utilizado ensaios de redução citopáticos e placa para examinar e avaliar a eficácia dos compostos. Vários estudos têm sido conduzidos em modelos animais, como ratos ou em células. O pró-farmaco nucleosídeos de adenosina tem mostrado controle de viremia de dengue e outros flavivírus em ratos (MORREY, SMEE, SIDWELL *et al.*, 2002; CHEN, YIN, LAKSHMINARAYANA *et al.*, 2010; ZANDI, TEOH, SAM *et al.*, 2011).

Estudo realizado na Malásia, em 2011, com quatro bio flavonoides: quercetina, naringina, hesperetina e daidzeína contra o vírus da dengue tipo -2 (DENV-2) em células Vero. Flavonóides são amplamente encontrados na natureza em diversos tipos de plantas. A quercetina pode ser encontrada em alguns alimentos e frutas, como chá verde e preto, maçã, cebola, citros, tomate e outras plantas. Foi avaliada a atividade antidengue em diferentes estágios de infecção e ciclo de replicação. Quercetina exibiu propriedade antirreplicação, mas sem efeito no processo da entrada do vírus. Estes resultados, juntamente às conclusões anteriores relatando as propriedades anti-DENV de fisetina, sugerem que estes flavonóides poderiam ser investigados como candidatos à terapia anti-DENV (FERRERES, TAVEIRA, PEREIRA *et al.*, 2010; ZANDI, TEOH, SAM *et al.*, 2011).

1.3.7.5. Homeopatia

O Ministério da Saúde do Brasil (MS, 2011b), em seu último manual de diagnóstico e manejo clínico, faz referência à utilização de homeopatia no

tratamento do paciente com suspeita de dengue. Apresenta alguns trabalhos com falhas metodológicas que não permitem avaliar de maneira segura a eficácia. Assim, o Ministério da Saúde não recomenda que o tratamento homeopático seja indicado como substitutivo ao tratamento recomendado neste protocolo clínico.

De acordo com a Nota Técnica 140/2011, da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue, o uso da homeopatia em saúde coletiva representa uma medida complementar, de caráter coletivo e individual, sendo uma ação coadjuvante. O Ministério da Saúde contra indica qualquer forma substitutiva de tratamento da Dengue, que não seja a prevista no protocolo oficial vigente no país.

3.7.5.6. Impacto econômico de dengue e FHD

Dengue/FHD causam impacto econômico significativo, afetando de maneira importante vários países. As perdas econômicas podem ser calculadas por mortes, absenteísmos, gastos com suplementos médicos, hospitalizações, aumento de demanda em serviços de saúde de maneira súbita durante as epidemias e perdas até com turismo, pela publicidade negativa. Isto acontece principalmente nas regiões onde não há normas e fluxos corretos para manuseio ambulatorial e triagem do paciente com dengue nem tratamento adequado de casos graves (GUBLER, 2002; LLOYD, 2003; GUBLER, 2006).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Identificar marcadores clínicos e laboratoriais associados a formas graves e complicações de dengue em menores de 15 anos de idade no Município de Goiânia no período de 2001 a 2011.

2.2. Objetivos Específicos:

- Caracterizar os achados clínicos e de exames complementares associados a dengue na população com idade inferior a 15 anos;
- Identificar as complicações de dengue em menores de 15 anos;
- Identificar sinais e sintomas clínicos e os achados laboratoriais nos menores de 15 anos.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Foi realizada uma pesquisa observacional retrospectiva composta de uma etapa descritiva, e uma etapa analítica no formato de estudo caso-controle, de base populacional com pacientes menores de quinze anos, notificados e confirmados laboratorialmente como dengue no município de Goiânia, no período de 2001 a 2011. A confirmação sorológica laboratorial é feita seis dias após o início de doença para detecção de anticorpos circulantes da classe IgM pelo método ELISA; ou Isolamento viral em amostras de sangue colhidas até cinco dias após o início dos sintomas; ou imunohistoquímica; ou detecção do ácido nucléico viral pelo método RT-PCR; ou pela detecção de antígenos NS1.

3.2. População do estudo

Foram incluídos neste estudo os pacientes com idade superior a quinze dias e inferior a quinze anos, residentes no município de Goiânia, notificados e confirmados laboratorialmente como dengue.

3.2.1. Local do estudo

Esse estudo foi realizado no município de Goiânia, capital do Estado de Goiás, uma cidade com população de 1.302.001 habitantes no ano de 2010 (IBGE, 2010). Encontra-se dividida em sete distritos sanitários pela Secretaria Municipal de Saúde.

3.3. Considerações éticas

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa humana e animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, protocolo

número 073/2010 (anexo 4). Os dados utilizados nesse trabalho foram disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, e a identidade dos pacientes notificados foi mantida em sigilo.

3.4. Fonte de dados

Foram utilizados bancos de dados secundários a partir de fichas de investigação da dengue (anexo1) do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN) de pacientes com dengue no período de 2001 e 2011. Todos os casos suspeitos de dengue atendidos em unidades de saúde públicas e privadas devem ser notificados, por meio de uma ficha padronizada. Os bancos de dados foram obtidos junto à Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia. Pelo fato de ter havido mudanças no Sinan em 2007, tendo passado de Sinan-Windows para Sinan-NET, foi necessária a padronização dos bancos de dados para ser possível a execução desse estudo.

3.5. Casos

Foram considerados casos os **p**acientes com idade inferior a 15 anos notificados como dengue, confirmados laboratorialmente, e que foram classificados como dengue com complicação ou febre hemorrágica da dengue, de acordo com o protocolo do Programa de Controle da Dengue do Ministério da Saúde 2002 (MS/FUNASA, 2002a).

3.6. Controles

Pacientes com idade inferior a 15 anos notificados como dengue, confirmados laboratorialmente, e que foram classificados como dengue clássico pelo protocolo do Programa de Controle da Dengue do Ministério da Saúde 2002/2005.

3.7. Critérios de inclusão

i) idade superior a 15 dias e inferior 15 anos; ii) residente em Goiânia; iii) dengue confirmado por exame específico.

3.8. Critérios de exclusão

Idade inferior a quinze dias e superior a 15 anos; ii) não ser residente em Goiânia. Os pacientes com idade inferior a 15 dias de vida foram excluídos da análise por terem pouca plausibilidade biológica e, portanto, representarem valores inconsistentes (MS, 2010a).

3.9. Tamanho da amostra

Trata-se de um estudo de base populacional, onde foram utilizados todos os casos de dengue notificados e confirmados pelo critério laboratorial em menores de 15 anos no período requerido para o estudo. Foi possível estabelecer uma relação de oito controles para cada caso e para o cálculo do poder do estudo utilizou-se o programa OpenEpi, Version 2, open source calculator - PowerCC (OPENEPI, 2012) e a taxa de hospitalização (MS, 2011a) de 5% para formas graves e 1% para dengue clássica, resultando em um poder de 98,87% com intervalo de 95% de confiança.

3.10. Variáveis investigadas

Foram utilizadas as variáveis da ficha de investigação de dengue do SINAN relacionadas a dados pessoais (sexo e idade), de região de residência (Goiânia), laboratoriais (hematócrito, contagem de plaquetas e prova do laço), clínicos (diarréia, exantema, dor no corpo, cefaléia, artralgia, náuseas, dor abdominal, hipotensão, epistaxe, petéquias e sangramento gastrointestinal) e variáveis de classificação. As variáveis de classificação foram agrupadas em

Dengue Clássica e Formas Graves. Sendo esta composta por pacientes com febre hemorrágica da dengue e dengue com complicação (anexo 3).

3.11. Processamento e análise de dados

Os bancos de dados estavam em duas versões, do ano de 2001 a 2006 no Sinan-Windows; de 2007-2011 no Sinan-NET, portanto com diferenças na apresentação de variáveis e diferenças de variáveis. Assim para a elaboração de um banco único, avaliação da consistência dos mesmos e evitar perdas ou erros, foi necessária a realização de padronização dos dados em relação às variáveis analisadas. Foram excluídos da análise registros de pacientes que entraram em duplicidade, apresentavam valores considerados inconsistentes em relação a idade.

Foi elaborado um arquivo eletrônico para entrada dos dados no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS Statistics 20.0). Análise dos dados obedeceu aos seguintes passos: i) distribuição de frequências; ii) análise univariada; iii) análise multivariada para controle dos potenciais fatores de confusão utilizando-se a regressão logística para cálculo dos *Odds ratios* ajustados. Na análise de associação das variáveis com a ocorrência de dengue com complicações ou febre hemorrágica da dengue, utilizou-se a razão de chances (*odds ratio*) para estimar a magnitude da associação de alguns sintomas, sinais e/ou dados laboratoriais com a evolução da doença. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como valor limite para significância estatística. Análise de regressão logística para as principais variáveis foi feita com o programa SPSS versão 20.0. Foi feito o ajuste por exantema, idade, náuseas, diarreia e dor abdominal, pelo modelo de Forward LR e para a escolha deste modelo usou-se o teste de Hosmer-Limeshow goodness-of-fit: teste que melhor avalia a qualidade do ajuste ao modelo de regressão. O site Open source Epidemiologic Statistics for Public Health (OPENEPI, 2012) foi utilizado para cálculos de diferença de gravidade por ano e faixa etária, para a tendência e para o Cálculo do OR ajustado para dados

laboratoriais a partir dos recursos disponibilizados no site: *Counts, Two by Two Tables e dose-response*.

As taxas de incidência por 100.000 habitantes foram calculadas baseadas na população por estrato de faixa etária utilizando-se dados disponíveis do DATASUS/Informações de saúde (TABNET)/Censos e projeções/ Goiás (MS, 2013).

4. RESULTADOS

No período de 2001 a 2011, foram notificados 186.961(100%) casos suspeitos de dengue, no município de Goiânia, Goiás. 183.602 (98,2%) foram excluídos da análise por terem idade superior a quinze anos ou não terem confirmação laboratorial do diagnóstico. 18.826 (10,1%) eram menores de 15 anos, e entre esses, 3.359 pacientes (1,8%) tiveram confirmação laboratorial.

Ao final, foram incluídos 3.359 pacientes com dengue, que preencheram os critérios clínicos e laboratoriais de inclusão, sendo 349 casos (graves) e 3.010 controles (não graves) (**Figura 4**).

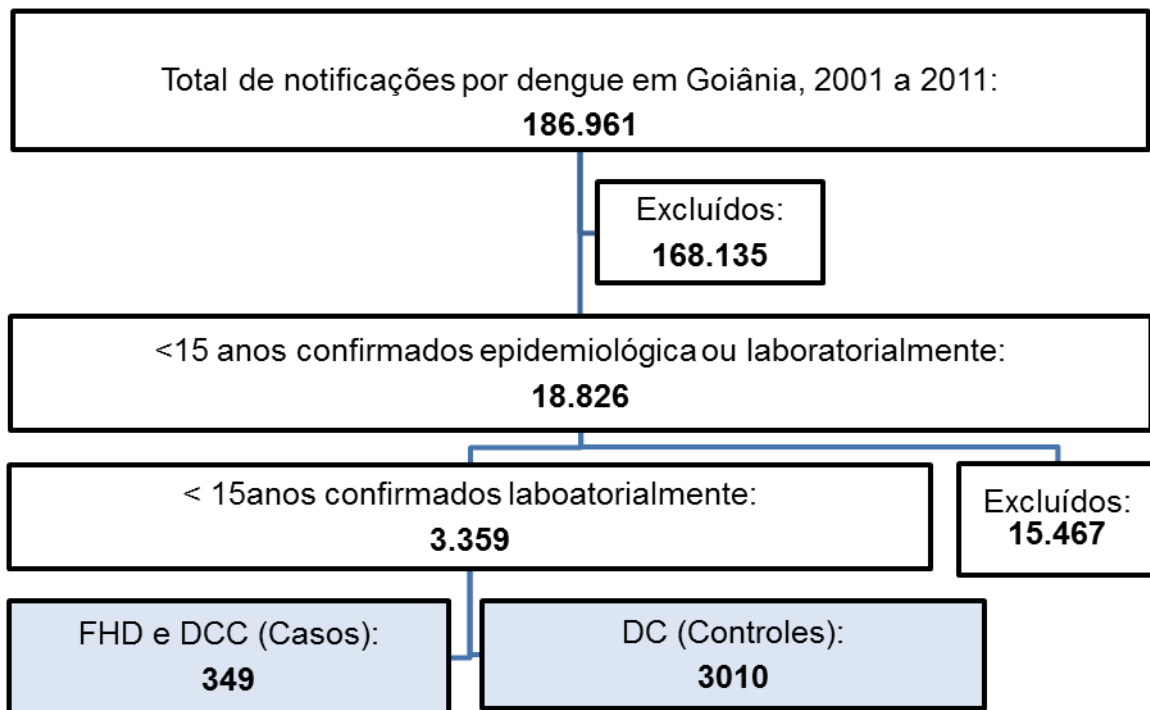


Figura 4. Fluxograma de seleção de Casos (Febre Hemorrágica da Dengue e Dengue com Complicações) e Controles (Dengue Clássica). Idade <15 anos com dengue no município de Goiânia, no período de 2001 a 2011.

A distribuição da frequência por idade anualmente mostrou medianas variando entre 9 a 11 anos, estatisticamente não significante ($p>0,05$) (**Figura 5**).

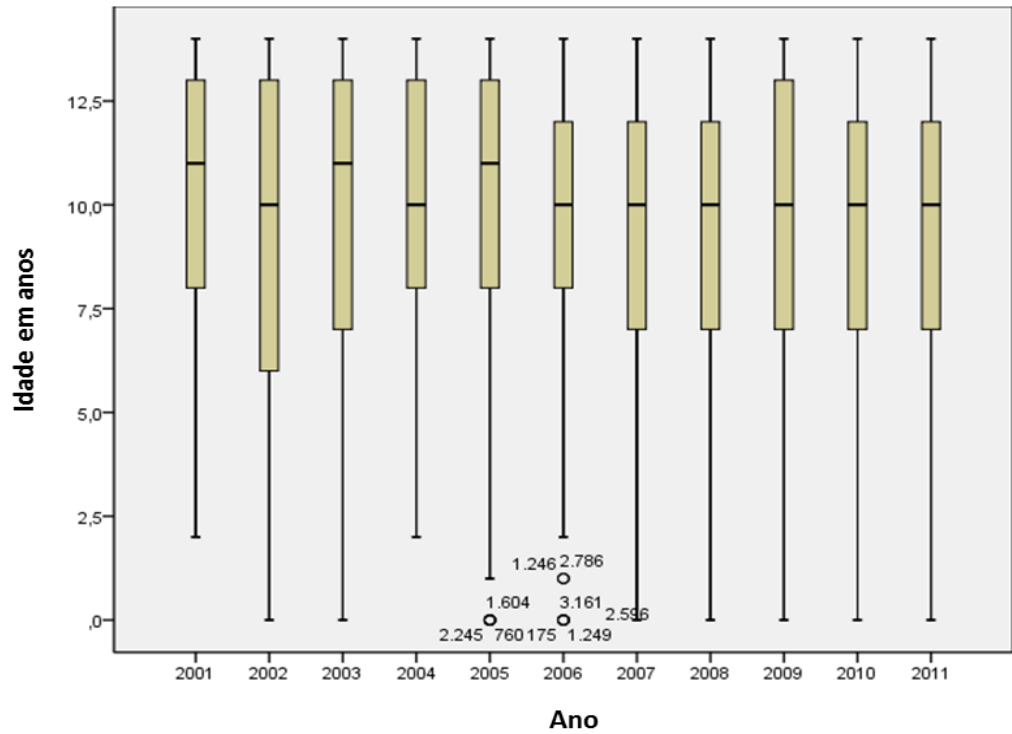


Figura 5. Diagrama de caixa com a distribuição das medianas de idades de casos e controles por ano de 2001 a 2011.

A **Tabela 1** apresenta a frequência absoluta variando de 72 a 716 pacientes por ano. Considerando-se o ano de 2001 como de menor risco para casos graves (OR 1,00), os anos de 2002 (OR 5.01; IC95% 2,04 - 12,32) e 2003 (OR 8.23; IC95% 3,24 - 20,94) apresentaram aumento da ocorrência de formas graves, com significância estatística. Verifica-se na análise das taxas de incidências no período uma tendência a incremento das manifestações de gravidade nos menores de 15 anos, ao longo dos anos (X^2 p/tendência= 19,03; $p < 0,0001$).

Tabela 1. Distribuição de casos, controles e taxa de incidência da dengue em menores de quinze anos no município de Goiânia, entre 2001 a 2011 (n=3.359).

Ano	*FHD DCC	**Dengue Clássica	Incidência de casos por 100.000	Total	***OR (IC95%)
2001	6	88	2,1	94	1
2002	41	120	14,1	161	5.01 (2,04-12,32)
2003	32	57	10,9	89	8.23 (3,24-20,94)
2004	7	65	2,4	72	1.58 (0,51-4,92)
2005	28	225	9,1	253	1.83 (0,73-4,56)
2006	19	340	6,1	359	0.82 (0,32-2,11)
2007	13	145	4,5	158	1.31 (0,48-3,58)
2008	61	602	21,1	663	1.49 (0,62-3,54)
2009	41	514	14,3	555	1.17 (0,48-2,84)
2010	67	649	24,8	716	1.51 (0,64-3,59)
2011	34	205	12,4	239	2.43 (0,99-6,00)

X^2 p/tendência= 19,03
 $p < 0,0001$

*Casos: dengue grave (FHD e DCC)

**Controles: dengue clássica

***OR: Odds Ratio

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

As Tendências das taxas de incidência de dengue, representadas graficamente na **Figura 6**, possibilitam a identificação de picos de gravidade nos anos de 2002, 2006, 2008, 2009 e de forma mais intensa em 2010, acompanhando os aumentos das incidências de dengue clássica e, conseqüentemente, do total, neste grupo etário. Observa-se a partir de 2007

uma mudança no padrão das incidências, evoluindo com tendência crescente, comparados ao período anterior, mantendo-se em patamares elevados até o ano de 2010 (240/100.000), seguido de importante declínio no ano de 2011.

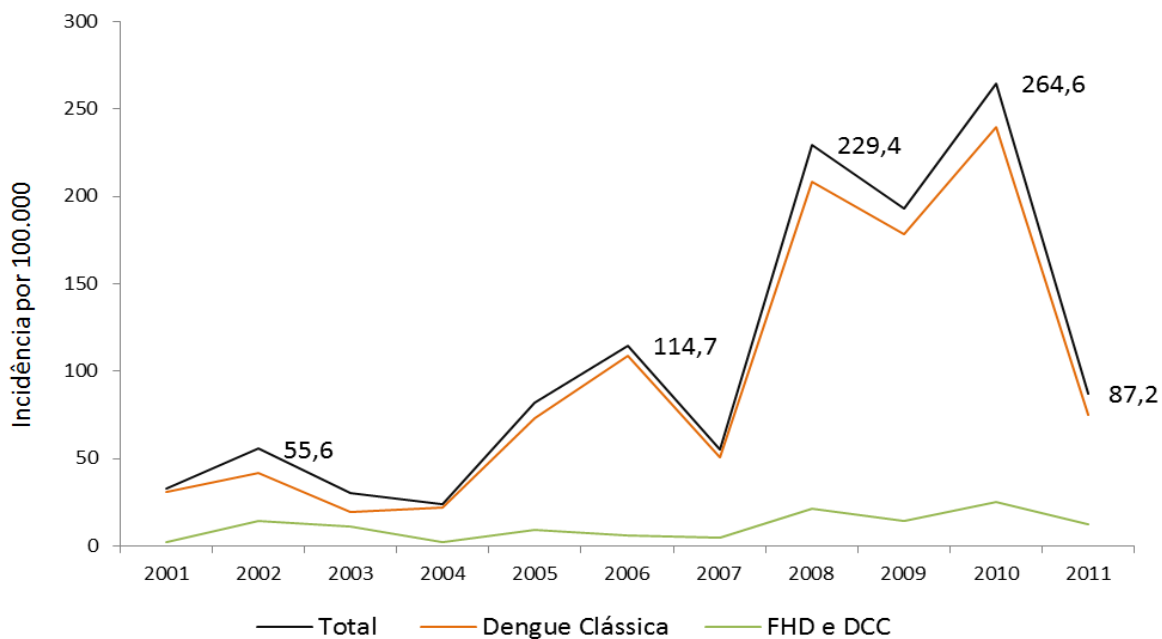


Figura 6. Tendências das taxas de incidência de dengue grave (verde), dengue clássica (laranja) e total (preto) em menores de 15 anos, no município de Goiânia, 2001 a 2011.

A análise da idade por faixa etária em quatro categorias: i) menor de um ano; ii) 1 a 4 anos; iii) 5 a 9 anos e iv) 10 a 14 anos evidenciou maior risco de formas graves nos estratos de 5 a 9 anos (OR 2,32; IC95% 1,28 - 4,03) e 10 a 14 anos (OR 2,08; IC95% 1,50 - 2,89), estatisticamente significante. No entanto a taxa de incidência não apresentou tendência de crescimento por faixa etária (X^2 para tendência linear de incidência = 2,87; $p=0,09$). Quando distribuídos por sexo, observa-se que não houve diferenças estatisticamente significantes entre eles, sendo sexo masculino 1.739 pacientes (51,8% - OR 1,05; IC95% 0,84 - 1,31) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição de dengue *FHD e DCC (casos) e dengue clássica (controles) por idade e sexo, em menores de 15 anos, no município de Goiânia, de 2001 a 2011.

Faixa etária (anos)	*FHD DCC	Dengue Clássica	Incidência FHD e DCC	Incidência Dengue Clássica	**OR *** (IC95%)	Incidência Total
< 1	16	68	8,0	34,0	1,82 (0,93 - 3,43)	42,0
1 - 4	37	289	4,5	34,9	1,78 (0,97 - 3,12)	39,4
5 - 9	116	876	11,0	83,4	2,32 (1,28 - 4,03)	94,4
10 - 14	180	1780	16,0	158,0	2,08 (1,50 - 2,89)	174,0

X^2 para tendência = 2,87 (p=0,09)

Sexo	*FHD DCC	Dengue Clássica	Incidência FHD e DCC	Incidência Dengue Clássica	**OR *** (IC95%)	Incidência Total
Feminino	172	1448	-	-	1	-
Masculino	177	1562	-	-	1,05 (0,84-1,31)	-

*FHD e DCC: Febre Hemorrágica da Dengue e Dengue com Complicação
 **OR: Odds Ratio. **IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

Em análise univariada, todos os sinais e sintomas estudados mostraram-se associados às formas graves de dengue (FHD e DCC), com significância estatística: diarreia (OR 2,12; IC95% 1,45 - 3,10); exantema (OR 1,91; IC95% 1,45 - 2,51); dor no corpo (OR 1,58; IC95% 1,21 - 2,06); cefaléia (OR 1,50; IC95% 1,18 - 1,90), artralgia (OR 1,51; IC95% 1,01 - 2,25); náuseas (OR 1,69; IC95% 1,31 - 2,18); dor abdominal (OR 3,67; IC95% 2,60 - 5,18); hipotensão (OR 5,83; IC95% 2,88 - 11,80).

Os fenômenos hemorrágicos tiveram forte associação estatística com gravidade: epistaxe (OR 12,84; IC95% 9,04 - 18,23); petéquias (OR 25,42; IC95% 16,68 - 34,59); sangramento gastrointestinal (OR 102,81; IC95% 36,62 - 288,64) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Distribuição das manifestações clínicas de dengue em menores de 15 anos no município de Goiânia, entre 2001-2011 (n=3.359).

Sinal/ Sintoma	*FHD e DCC (N= 349)	Dengue Clássica (N= 3010)	p	**OR *** (IC95%)
Sinais e sintomas gerais:				
Diarréia	36	155	<0,01	2,12 (1,45-3,10)
Exantema	77	389	<0,01	1,91 (1,45-2,51)
Dor no corpo	82	495	<0,01	1,58 (1,21-2,06)
Cefaléia	109	701	<0,01	1,50 (1,18-1,90)
Artralgia	77	412	<0,01	1,51 (1,01-2,25)
Náuseas	95	545	<0,01	1,69 (1,31-2,18)
Dor abdominal	51	134	<0,01	3,67 (2,60-5,18)
Hipotensão	16	18	<0,01	5,83 (2,88-11,80)
Fenômenos hemorrágicos:				
Epistaxe	78	66	<0,01	12,84 (9,04-18,23)
Petéquias	143	80	<0,01	25,42 (16,68-34,59)
Sangramento gastrointestinal	42	4	<0,01	102,81 (36,62-288,64)

*FHD e DCC: Febre Hemorrágica da Dengue e Dengue com Complicação

**OR: Odds Ratio

***IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

Em análise de regressão logística permaneceram estatisticamente associados: epistaxe (p<0,01; OR 2,73 IC95% 1,52-4,89); petéquias (p<0,01; OR 3,79 IC95% 2,21-6,47); sangramento gastrointestinal (p<0,01; OR 23,17 IC95% 4,36 -123,14); dor abdominal (p<0,01; OR 3,56 IC95% 2,19 – 5,78) e hipotensão (p<0,01; OR 3,82 IC95% 1,69-8,62) (**tabela 4**).

Tabela 4. Análise de regressão logística ajustada por exantema, idade, náuseas, diarreia e dor abdominal em menores de 15 anos no município de Goiânia, entre 2001-2011 (n=3.359).

Alteração clínica	P	*OR (**IC95%)
Epistaxe	<0,01	2,73 (1,52 - 4,89)
Petéquias	<0,01	3,79 (2,21 - 6,47)
Sangramento gastrointestinal	<0,01	23,17 (4,36 - 123,14)
Dor Abdominal	<0,01	3,56 (2,19 - 5,78)
Hipotensão	<0,01	3,82 (1,69 - 8,62)

*OR: Odds Ratio

**IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

A **tabela 5** apresenta dados laboratoriais em análise univariada, com associação às formas graves estatisticamente significante: hemoconcentração (OR = 4,70; IC95% 3,60 - 6,11 e p=0,03); plaquetopenia inferior a 150.000 (OR = 14,36; IC95% 11,43 - 18,08 e p<0,01) e prova do laço (OR = 7,18; IC95% 5,50 - 9,37 e p<0,01).

Tabela 5. Distribuição das alterações laboratoriais entre paciente com *FHD e DCC (Casos) e Dengue Clássica (Controles) em menores de 15 anos no município de Goiânia, entre 2001-2011 (n=3.359).

Alteração laboratorial	*FHD e DCC	Dengue Clássica	**OR (**IC95%)	p
Hemoconcentração	103	189	4,70 (3,60-6,11)	0,03
Plaquetopenia	255	153	14,36 (11,43-18,08)	<0,01
Prova do laço	120	144	7,18 (5,50-9,37)	<0,01

*FHD e DCC: Febre Hemorrágica da Dengue e Dengue com Complicação

**OR: Odds Ratio

***IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

O isolamento viral foi procedido em 261 pacientes (7,8% do total), tendo sido identificados 178 DENV I, 22 DENVII, 61 DEV3 em 33 casos e 228 controles. Apesar do DENV 4 ter sido isolado em Goiânia no ano de 2011, não houve registro de nenhum isolamento nos sujeitos deste estudo. A Sorologia específica da classe IgM foi positiva em 2805 pacientes e exame NS1 com

positividade em 16. Complicações neurológicas foram encontradas em 10 pacientes, apenas casos, e com registros ocorridos a partir de 2007.

5. DISCUSSÃO

Dengue é uma doença de notificação compulsória no Brasil e todos os casos suspeitos devem ser notificados (MS, 1996). Utilizando-se de dados disponíveis no Sistema de Informação de agravos de Notificações (SINAN), foi possível, no presente estudo, a análise de uma série histórica de dengue confirmada em menores de 15 anos na cidade de Goiânia, com avaliação de dados clínicos e laboratoriais e sua associação com a gravidade.

Entre os anos de 2001 a 2011, 3.359 pacientes com idade inferior a 15 anos de idade tiveram diagnóstico de dengue confirmado laboratorialmente em Goiânia. Este número correspondeu a 1,8% de todos os casos notificados na cidade. No Brasil como um todo, dengue em pediatria passou a ter importância epidemiológica e clínica nas últimas duas décadas com incremento de casos graves nos últimos anos (FIGUEIREDO, NAVECA, OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Dengue em pediatria é uma doença que apresenta sinais e sintomas indiferenciados, facilmente confundíveis com a sintomatologia de outras viroses comuns na infância. Tem um espectro clínico amplo, podendo variar desde formas assintomáticas, passando por síndrome febril clássica viral, até formas graves com choque ou óbito. Sua forma clássica é assinalada sintomas inespecíficos e seu início da pode passar despercebido, agravando o prognóstico. Nos menores de dois anos de idade, especialmente em menores de seis meses, sintomas como cefaléia, dor retro-orbitária, mialgias e artralgias podem manifestar-se, simplesmente, por choro persistente, adinamia e irritabilidade. Goiânia vivencia uma situação endêmico-epidêmica e devido à dificuldade em identificar, com clareza, os sinais e sintomas na criança, todas as ferramentas clínicas e laboratoriais disponíveis devem ser utilizadas (MS, 2011).

As medianas de idade anual de dengue, na cidade de Goiânia, não mostraram diferenças estatisticamente significantes nos anos estudados, variando entre 9 e 11anos, tanto para formas graves, quanto para dengue clássica. O ano de 2001 apresentou menor chance de ocorrência de casos

graves. A partir daí, houve tendência ao aumento de dengue na população estudada, com incremento nas formas graves, notadamente no final da década. A partir de 2007 houve manutenção de crescimento anual da incidência, com ápice em 2010 e declínio em 2011. Dados do Ministério da Saúde mostram aumento da carga dos casos graves de dengue em pediatria após o ano de 2006 (MS, 2011a). Com necessidade de melhor investigação desses casos, para organização da assistência em receber, identificar e tratar pacientes menores de 15 anos de idade acometidos de formas graves de dengue (BARBOSA e JÚNIOR, 2011).

A tendência de incidência de casos graves não mostrou diferenças por idade em anos, apesar de os estratos de 5 a nove anos e 10 a 14 terem apresentado maior chance de aparecimento de casos graves. O Ministério da Saúde do Brasil considera todos os casos com idade inferior a quinze anos como potencialmente graves (MS, 2009). Alguns trabalhos apontam risco aumentado de dengue hemorrágica em lactentes (HALSTEAD, 2007; MORENS, 2009). Não foram encontradas diferenças de gravidades relacionadas ao sexo. A literatura cita alguns autores que referem predomínio de casos no sexo feminino justificando o fato da maior permanência da mulher no intra e peridomicílio, onde predomina a transmissão. Gonçalves Neto e Rebelo não encontraram diferenças significativas entre sexo masculino e feminino no Município de São Luís do Maranhão (GOMEZ-DANTES, MONTESANO-CASTELLANOS, LOPEZ-MORENO *et al.*, 1995; GONCALVES NETO e REBELO, 2004; RIBEIRO, MARQUES, VOLTOLINI *et al.*, 2006).

Aproximadamente dois milhões de crianças morrem de diarreia no mundo a cada ano. É a terceira causa mais comum de morte, em crianças menores de cinco anos, nos países mais pobres. Apesar de não ter se mostrado estatisticamente associada à gravidade da dengue, nesse estudo, diarreia esteve presente em 6% dos pacientes, representando importância clínica como diagnóstico diferencial, muito comum na faixa pediátrica. Estudo realizado em Minas Gerais, em 2005, encontrou diarreia em 17% dos pacientes com dengue. Baseado nos critérios diagnósticos do Ministério da Saúde para

caso suspeito de dengue, um paciente com diarreia aguda de outra etiologia poderia ser facilmente diagnosticado como dengue, ou o contrário, paciente com dengue ter seu diagnóstico protelado por pensar se tratar de gastroenterite de outra causa (SERUFO, NOBRE, RAYES *et al.*, 2000; RODRIGUES, FREIRE, CORREA *et al.*, 2005; UNICEF, 2008; TEIXEIRA, LOPES, MARTINS *et al.*, 2010).

Exantema, dor no corpo e cefaléia não apresentaram associação com gravidade após análise de regressão logística neste trabalho. Outros trabalhos mostraram ausência de diferenças estatisticamente significantes em frequência de cefaléia, dor no corpo e exantema, quando se compara dengue com outras doenças febris, mas as crianças com dengue apresentaram mais frequentemente anorexia, náusea e vômitos (KALAYANAROOJ, VAUGHN, NIMMANNITYA *et al.*, 1997; ENDY, CHUNSUTTIWAT, NISALAK *et al.*, 2002a). Dor no corpo e cefaléia, por se tratarem de sintomas subjetivos, tem limitado uso em crianças menores de dois anos e especialmente em lactentes, visto necessitarem de entendimento e cooperação da criança. Estudos com crianças com idade superior a dois anos de idade possibilitam maior acurácia destas informações (BISWAS, ORTEGA, GORDON *et al.*, 2012).

Os fenômenos hemorrágicos espontâneos são particularmente importantes e merecem atenção especial. Na população pediátrica, epistaxe é relativamente frequente. Mais de 90% dos casos de epistaxe em crianças e adultos jovens são devidos a sangramento na região anterior das narinas. Podem ocorrer por vários fatores, locais ou sistêmicos. Constituem queixas, relativamente, comuns nesta faixa etária traumas ou manipulação digital, infecções de vias aéreas superiores, inalação de ar frio e seco, rinites alérgicas e introdução de corpos estranhos na fossa nasal, necessitando de anamnese detalhada (BALBANI, FORMIGONI e BUTUGAN, 1999; KITTIGUL, PITAKARNJANAKUL, SUJIRARAT *et al.*, 2007). Este trabalho mostrou associação estatisticamente significativa entre epistaxe e gravidade em análise univariada e de regressão logística. Outro fenômeno hemorrágico pesquisado que apresentou associação com gravidade de dengue foi a presença de

petéquias. É importante salientar que na fase inicial existe necessidade de exame físico minucioso para serem detectadas, principalmente em locais como mucosas orais e oculares e em pacientes com alto fototipo de pele – morena escura e negra (LUPI, CARNEIRO e COELHO, 2007). Este trabalho, assim como na literatura, apresentou sangramento gastrointestinal como fortemente associado aos casos graves. Chama a atenção o fato de quatro pacientes com hemorragia digestiva não terem sido classificados como dengue grave, apontando para a possibilidade de viés classificatório. (SINGHI, KISSOON e BANSAL, 2007).

A primeira hipótese elaborada para explicar a dor abdominal foi a referente à sua relação com hepatomegalia. Atualmente, a hipótese mais aceita é esta dor seja reflexa, motivada pela grande quantidade de líquido extravasado para regiões pararenais e perirrenais, com irritação de plexos nervosos retroperitoneais (MARTÍNEZ, 2005). A dor abdominal é considerada sinal de alarme ou alerta pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS, 2011), e neste estudo apresentou grande importância como associada às formas graves, assim como outros trabalhos disponíveis na literatura. Este fato corrobora a necessidade de atenção especial para a presença de sinais de alerta no curso da doença, pois indicam a possibilidade de evolução gravidade (UEHARA, DA CUNHA, PEREIRA *et al.*, 2006; KALAYANAROOJ, 2011; AL-LAWATI, HARIADI e GILSDORF, 2012; JAYARATNE, ATUKORALE, GOMES *et al.*, 2012; MITTAL, FARIDI, ARORA *et al.*, 2012; GIBSON, SOUZA-SANTOS, BRASIL *et al.*, 2013).

A pressão arterial sistêmica é o produto do débito cardíaco pela resistência vascular sistêmica. A hipotensão, em crianças, é um sinal tardio e súbito de descompensação cardiovascular e é definida pelos limites de pressão arterial sistólica de acordo com a idade. Pode-se recorrer a tabelas com idade sexo e pressão arterial (NHBPEP, 2004), ou, de maneira mais simplificada, considerar como limite inferior em crianças com idade entre 1 e 10 anos os da fórmula $(70 + (2 \times \text{idade em anos}))$; para os adolescentes com idade superior a 10 anos o limite inferior para pressão arterial sistólica é considerado 90 mmHg. Hipotensão tem importância no diagnóstico e no prognóstico de dengue

(TIMERMAN, NUNES, NETO *et al.*, 2009; CAVALCANTI, COELHO, VILAR *et al.*, 2010). Este trabalho encontrou associação estatisticamente significativa entre hipotensão e gravidade, mas o número de registros de aferição de pressão arterial foi muito baixo, tanto pra casos quanto pra controles. Estes achados assinalam para a possibilidade de não aferição rotineira de pressão arterial em pacientes menores de quinze anos suspeitos de dengue, tanto pela falta de treinamento quanto pela falta de material adequado, visto que a aferição de pressão arterial em pediatria necessita de manguitos adequados à circunferência do braço, de acordo com tamanho e faixa etária do indivíduo. Por convenção, o tamanho da braçadeira apropriada é um manguito com uma largura da bexiga inflável, que seja pelo menos 40% da circunferência do braço em um ponto intermediário entre o olécrano e o acrômio (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2013).

Mesmo com a evidência da importância da realização dos exames laboratoriais básicos, foram encontrados poucos registros de prova do laço e hemograma neste estudo. Plaquetopenia apresentou forte associação com FHD e DCC. Existe relato na literatura da utilização, para intervenção na clínica, da queda súbita de plaquetas como marcador de choque iminente e indicação de tratamento com fluidos intravenosos anterior a evidência sintomática de colapso circulatório, apresentando melhores resultados (MARÓN GM, ESCOBAR GA, HIDALGO EM *et al.*, 2011).

A prova do laço, segundo a literatura, tem mostrado pouca utilidade diagnóstica em pacientes pediátricos, com amplas variações de sensibilidade (42-83%), apesar de representar alteração da permeabilidade capilar e plaquetopenia, o faz de maneira inespecífica,. Quanto à especificidade pode apresentar VPP (valor preditivo positivo) considerável, chegando a 85-90%. Portanto a prova negativa não afasta dengue, mas a positividade em área endêmica/epidêmica com paciente suspeito tem grande poder de auxílio diagnóstico (CAMPAGNA DDE, MIAGOSTOVICH, SIQUEIRA *et al.*, 2006; QUINTANILHA, 2010; MAYXAY, PHETSOUVANH, MOORE *et al.*, 2011; BISWAS, ORTEGA, GORDON *et al.*, 2012). Os dados encontrados neste

trabalho mostraram o pouco uso da prova do laço na prática clínica. A não realização deste teste impossibilita o seu uso como importante ferramenta no estadiamento dos pacientes com dengue. Os resultados encontrados neste trabalho reforçam a necessidade de execução da prova do laço, pois mesmo tendo baixa sensibilidade no diagnóstico de dengue quando negativa, sua positividade poderia aumentar a exclusão de outros diagnósticos e ter maior relação com dengue - VPP (MAYXAY, PHETSOUVANH, MOORE *et al.*, 2011; BISWAS, ORTEGA, GORDON *et al.*, 2012; FALCONAR e ROMERO-VIVAS, 2012; SIRIVICHAYAKUL, LIMKITTIKUL, CHANTHAVANICH *et al.*, 2012).

A hemoconcentração ocorre pelo comprometimento do endotélio, e representa o extravasamento de plasma para o interstício, podendo ocorrer com ou sem a presença de manifestações hemorrágicas espontâneas, é um indício de mal prognóstico e pode levar a hipotensão e choque (WHO, 1997; RODRIGUES, FREIRE, CORREA *et al.*, 2005; QUINTANILHA, 2010). A dosagem de hematócrito no início da fase febril estabelece o valor basal para o paciente, devendo ser repetido e comparado, rigorosamente. Segundo a literatura, a combinação de hemoconcentração e queda de plaquetas sugere perda plasmática, fortemente associada a formas graves da doença, e estas alterações ocorrem mais frequentemente a partir do terceiro dia da doença febril (WHO/TDR, 2009; AZIN, GONCALVES, PITOMBEIRA *et al.*, 2012). Este trabalho identificou hemoconcentração e plaquetopenia como associada estatisticamente às formas graves (casos), reforçando a necessidade de se utilizar ferramenta laboratorial simples e barata na condução de casos.

A maioria das pessoas que desenvolve dengue apresenta uma recuperação clínica satisfatória dentro de duas semanas. Alguns, especialmente adultos, podem permanecer com apatia e desânimo por várias semanas ou meses após a infecção com o vírus. A crescente evidência de neurotropismo pelo vírus da dengue enfatiza a necessidade do médico estar ciente de tal associação e considerar a infecção por dengue em casos de encefalite e mielite febril em áreas endêmicas. O pronto diagnóstico e o cuidado apropriado podem reverter esta doença potencialmente fatal. Este trabalho

identificou dez pacientes que apresentaram complicações neurológicas. Elas foram registradas a partir do ano de 2006, distribuídas igualmente por idade, tendo sido identificado um paciente menor de um ano. Os dados disponíveis não possibilitaram reconhecer o tipo de alteração neurológica, não podendo ser comparado aos dados da literatura. Três destes pacientes foram a óbito sem identificação do sorotipo. Em áreas endêmicas para dengue é necessária atenção especial e exame específico no sangue e líquido cefalorraquidiano para pacientes com manifestação neurológica, pois muitos destes pacientes procuram atenção diretamente em serviços de neurologia (ARAUJO, NOGUEIRA, ARAUJO MDE *et al.*, 2012; SAMANTA, KUNDU, GUHA *et al.*, 2012).

6. LIMITAÇÕES

Este foi um trabalho feito a partir de dados secundários. Muitos campos foram preenchidos ao longo de onze anos, e quase duzentos mil pacientes constituem uma grande possibilidade de algumas falhas. Períodos prolongados estão mais sujeitos a mudanças internas como troca de pessoal, equipamentos e fichas. Outro fator importante como possível fonte de viéses é o fato de o sistema de informações utilizado (SINAN) ter sofrido alterações durante o período estudado. Esta mudança ocorreu concomitante com a adaptação da ficha de investigação de dengue.

No período estudado, a Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia fez mudanças quanto à notificação. As unidades de saúde pública contam com um serviço criado para preenchimento das fichas. Nestes locais o paciente é atendido pelo médico, e a seguir, encaminhado para notificação em um serviço de enfermagem. No início do período estudado o médico assistente fazia a notificação.

7. PONTOS FORTES

Apesar dos dados terem sido coletados de fichas de notificação sem calibração dos profissionais, trata-se de um estudo amplo, de base populacional, refletindo

assim a realidade epidemiológica do município de Goiânia, no período e faixa etária estudados; além disso, o tema é de grande relevância atual, especialmente para a prática pediátrica.

8. CONCLUSÕES

Este trabalho ratificou a importância de sinais e sintomas definidos classicamente como de alerta pelas diretrizes nacionais e internacionais de atenção e manejo da dengue. Reforça a primazia da anamnese e do exame físico detalhados.

Os marcadores laboratoriais inespecíficos, como hemograma e prova do laço, estiveram associados às formas graves de dengue, majorando sua indicação em todos os casos na faixa etária pediátrica.

Finalmente, este trabalho contribuiu para consolidar os sinais clássicos como ferramentas auxiliares diagnósticas e prognósticas indispensáveis na prática clínica, mormente em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

ABE, A. H. M.; MARQUES, S. M.; COSTA, P. S. S. Dengue em crianças: da notificação ao óbito. **Rev Paul Pediatr** v. 30, n. 2, p. 263-71, 2012.

AL-LAWATI, Z. H.; HARIADI, N. I.; GILSDORF, J. R. Fever and abdominal pain in a 5-year-old traveler. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 51, n. 6, p. 602-5, Jun 2012.

ALAM, M. Dengue & Dengue Haemorrhagic Fever in Bangladesh. **The ORION** v. 6, 2000.

AMERICAN HEART ASSOCIATION, A. AHA. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. <http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsD-H/HypertensionUCM321621Article.jsp>, 2013. Acesso em: janeiro.

ARAUJO, F.; NOGUEIRA, R.; ARAUJO MDE, S.; PERDIGAO, A. et al. Dengue in patients with central nervous system manifestations, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 4, p. 677-9, Apr 2012.

AZEREDO, E. L.; DE OLIVEIRA-PINTO, L. M.; ZAGNE, S. M.; CERQUEIRA, D. I. et al. NK cells, displaying early activation, cytotoxicity and adhesion molecules, are associated with mild dengue disease. **Clin Exp Immunol**, v. 143, n. 2, p. 345-56, Feb 2006.

AZEVEDO, A. D. S. **Desenvolvimento de vacinas de DNA contra o vírus da dengue baseadas na proteína do envelope viral**. 2011. 200 (doutorado). Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Biblioteca de Ciências Biomédicas, FIOCRUZ - Instituto Oswaldo Cruz, ICICT/FIOCRUZ - RJ.

AZIN, F. R.; GONCALVES, R. P.; PITOMBEIRA, M. H.; LIMA, D. M. et al. Dengue: profile of hematological and biochemical dynamics. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 34, n. 1, p. 36-41, 2012.

AZIZ, M.; GORHAM, J.; GREGG, M. Dacca fever"- an outbreak of dengue. **Pak J Med Res**, v. 6, p. 83-92
1967.

BALBANI, A. P.; FORMIGONI, G. G.; BUTUGAN, O. Epistaxis treatment. **Rev Assoc Med Bras**, v. 45, n. 2, p. 189-93, Apr-Jun 1999.

BALMASEDA, A.; HAMMOND, S.; PEREZ, M.; CUADRA, R. et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. **Am J Trop Med Hyg**, v. 73 n. 1059-62, 2005.

BANDYOPADHYAY, S.; LUM, L. C.; KROEGER, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. **Trop Med Int Health**, v. 11, n. 8, p. 1238-55, Aug 2006.

BARBOSA, J. R.; JÚNIOR, J. B. S. **AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DENGUE NO BRASIL, 2005 - 2009**. 2011. 75 (mestrado). Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública.

BARNES, W. J.; ROSEN, L. Fatal hemorrhagic disease and shock associated with primary dengue infection on a Pacific island. **Am J Trop Med Hyg**, v. 23, n. 3, p. 495-506, May 1974.

BERAL, L.; MERLE, H.; DAVID, T. Ocular complications of Dengue fever. **Ophthalmology**, v. 115, n. 6, p. 1100-1, Jun 2008.

BESSOFF, K.; PHOUTRIDES, E.; DELOREY, M.; ACOSTA, L. N. et al. Utility of a commercial nonstructural protein 1 antigen capture kit as a dengue virus diagnostic tool. **Clin Vaccine Immunol**, v. 17, n. 6, p. 949-53, Jun 2010.

BISORDI, I.; ROCCO, I. M.; SUZUKI, A.; KATZ, G. et al. Evaluation of dengue NS1 antigen detection for diagnosis in public health laboratories, Sao Paulo State, 2009. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 53, n. 6, p. 315-20, Nov-Dec 2011.

BISWAS, H. H.; ORTEGA, O.; GORDON, A.; STANDISH, K. et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 3, p. e1562, 2012.

CAMARA, F. P.; THEOPHILO, R. L.; DOS SANTOS, G. T.; PEREIRA, S. R. et al. [Regional and dynamics characteristics of dengue in Brazil: a retrospective study]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 40, n. 2, p. 192-6, Mar-Apr 2007.

CAMPAGNA DDE, S.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SIQUEIRA, M. M.; CUNHA, R. V. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, n. 5, p. 354-8, Sep-Oct 2006.

CAO, X. T.; NGO, T. N.; WILLS, B.; KNEEN, R. et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. **Trop Med Int Health**, v. 7, n. 2, p. 125-32, Feb 2002.

CARLOS, C. C.; OISHI, K.; CINCO, M. T.; MAPUA, C. A. et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. **Am J Trop Med Hyg**, v. 73, n. 2, p. 435-40, Aug 2005.

CARROLL, I. D.; TOOVEY, S.; VAN GOMPEL, A. Dengue fever and pregnancy - a review and comment. **Travel Med Infect Dis**, v. 5, n. 3, p. 183-8, May 2007.

CAVALCANTI, L. P.; COELHO, I. C.; VILAR, D. C.; HOLANDA, S. G. et al. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 4, p. 355-8, Jul-Aug 2010.

CAVALCANTI, L. P.; VILAR, D.; SOUZA-SANTOS, R.; TEIXEIRA, M. G. Change in age pattern of persons with dengue, northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 1, p. 132-4, Jan 2011.

CDC. Capítulo 3. Doenças Infecciosas relacionados com viagens. In: TOMASHEK, K. M. (Ed.). **CDC. O Livro Amarelo. Informação em Saúde para Viagens Internacionais 2012**. 2012. Atlanta: Gary W. Brunette, 2012. p.640. ISBN ISBN13: 978-0-19-976901-8
ISBN10: 0-19-976901-X.

CHADWICK, D.; ARCH, B.; WILDER-SMITH, A.; PATON, N. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. **J Clin Virol**, v. 35, n. 2, p. 147-53, Feb 2006.

CHANG, G. Molecular biology of dengue viruses. In: GUBLER, D. e KUNO, G. (Ed.). **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. eds. Cambridge: CAB International, 1997. p. 175-98.

CHEN, Y. L.; YIN, Z.; LAKSHMINARAYANA, S. B.; QING, M. et al. Inhibition of dengue virus by an ester prodrug of an adenosine analog. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 54, n. 8, p. 3255-61, Aug 2010.

CHUNGUE, E.; CASSAR, O.; DROUET, M. T.; GUZMAN, M. G. et al. Molecular epidemiology of dengue-1 and dengue-4 viruses. **J Gen Virol**, v. 76 (Pt 7), p. 1877-84, Jul 1995.

CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. **J Virol**, v. 80, n. 23, p. 11418-31, Dec 2006.

DE SOUZA, R. P.; ROCCO, I. M.; MAEDA, A. Y.; SPENASSATTO, C. et al. Dengue virus type 4 phylogenetics in Brazil 2011: looking beyond the veil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 12, p. e1439, Dec 2011.

DEUBEL, V.; NOGUEIRA, R. M.; DROUET, M. T.; ZELLER, H. et al. Direct sequencing of genomic cDNA fragments amplified by the polymerase chain reaction for molecular epidemiology of dengue-2 viruses. **Arch Virol**, v. 129, n. 1-4, p. 197-210, 1993.

DIETZ, V.; GUBLER, D. J.; ORTIZ, S.; KUNO, G. et al. The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. **P R Health Sci J**, v. 15, n. 3, p. 201-10, Sep 1996.

DUSSART, P.; LABEAU, B.; LAGATHU, G.; LOUIS, P. et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. **Clin Vaccine Immunol**, v. 13, n. 11, p. 1185-9, Nov 2006.

DVI. Dengue Vaccines Initiative. <http://www.denguevaccines.org/overview-dengue-vaccines> <http://www.denguevaccines.org/overview-dengue-vaccines> 2012. Acesso em: november.

ENDY, T. P.; CHUNSUTTIWAT, S.; NISALAK, A.; LIBRATY, D. H. et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. **Am J Epidemiol**, v. 156, n. 1, p. 40-51, Jul 1 2002a.

ENDY, T. P.; NISALAK, A.; CHUNSUTTIWAT, S.; LIBRATY, D. H. et al. Spatial and temporal circulation of dengue virus serotypes: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. **Am J Epidemiol**, v. 156, n. 1, p. 52-9, Jul 1 2002.

FALCONAR, A. K.; ROMERO-VIVAS, C. M. Simple Prognostic Criteria can Definitively Identify Patients who Develop Severe Versus Non-Severe Dengue Disease, or Have Other Febrile Illnesses. **J Clin Med Res**, v. 4, n. 1, p. 33-44, Feb 2012.

FATIMIL, L. E.; MOLLAH, A. H.; AHMED, S.; RAHMAN, M. Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 34, n. 4, p. 800-3, Dec 2003.

FERES, V. C.; MARTELLI, C. M.; TURCHI, M. D.; JUNIOR, J. B. et al. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. **J Clin Virol**, v. 37, n. 3, p. 179-83, Nov 2006.

FERNANDEZ, R.; RODRIGUEZ, T.; BORBONET, F.; VAZQUEZ, S. et al. [Study of the relationship dengue-pregnancy in a group of cuban-mothers]. **Rev Cubana Med Trop**, v. 46, n. 2, p. 76-8, 1994.

FERRERES, F.; TAVEIRA, M.; PEREIRA, D. M.; VALENTAO, P. et al. Tomato (*Lycopersicon esculentum*) seeds: new flavonols and cytotoxic effect. **J Agric Food Chem**, v. 58, n. 5, p. 2854-61, Mar 10 2010.

FIGUEIREDO, L. Dengue in Brazil I: history, epidemiology, and research. **Virus Rev & Res**, v. 1, p. 9-16., 1996.

FIGUEIREDO, L.; CAVALCANTE, S.; SIMÕES, M. Encuesta serológica sobre el dengue entre escolares de Rio de Janeiro, Brasil, 1986 y 1987. **Bol Oficina Sanit Panam** v. 111, p. 525-33., 1991.

FIGUEIREDO, R. M.; NAVECA, F. G.; OLIVEIRA, C. M.; BASTOS MDE, S. et al. Co-infection of Dengue virus by serotypes 3 and 4 in patients from Amazonas, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 53, n. 6, p. 321-3, Nov-Dec 2011.

GABLE, E. K.; LIU, G.; MORRELL, D. S. Pediatric exanthems. **Prim Care**, v. 27, n. 2, p. 353-69, Jun 2000.

GARCÍA-RIVERA, E.; VORNDAM, V.; RIGAU-PÉREZ, J. Use of an enhanced surveillance system for encephalitis and aseptic meningitis for the detection of neurologic manifestations of dengue in Puerto Rico, 2003. **P R Health Sci J**, v. 28, n. 2, p. 114-20, 2009.

GIBSON, G.; SOUZA-SANTOS, R.; BRASIL, P.; PACHECO, A. G. et al. 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 Saude Publica**, v. 29, n. 1, p. 82-90, Jan 2013.

GOMEZ-DANTES, H.; MONTESANO-CASTELLANOS, R.; LOPEZ-MORENO, S.; TAPIA-CONYER, R. [Dengue in Mexico. Current epidemiological situation]. **Gac Med Mex**, v. 131, n. 2, p. 237-40, Mar-Apr 1995.

GÓMEZ-DANTÉS, H.; WILLOQUET, J. R. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 1, p. S19-S31, 2009.

GONCALVES, E. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome) following dengue fever. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 53, n. 4, p. 223-5, Jul-Aug 2011.

GONCALVES NETO, V. S.; REBELO, J. M. [Epidemiological characteristics of dengue in the Municipality of Sao Luis, Maranhao, Brazil, 1997-2002]. **Cad Saude Publica**, v. 20, n. 5, p. 1424-31, Sep-Oct 2004.

GONZALEZ, J. P.; POURRUT, X.; LEROY, E. Ebolavirus and other filoviruses. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 315, p. 363-87, 2007.

GRATZ, N. G. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. **Med Vet Entomol**, v. 18, n. 3, p. 215-27, Sep 2004.

GUBLER, D. J. [Active surveillance for dengue and dengue hemorrhagic fever]. **Bol Oficina Sanit Panam**, v. 107, n. 1, p. 22-30, Jul 1989.

GUBLER, D. J. **Epidemic Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever: A Global Public Health Problem in the 21st Century**. DISEASES, D. O. V.-B. I.; DISEASES, N. C. F. I.; PREVENTION, C. F. D. C. A., *et al.* Dengue Bulletin 21 1997.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin Microbiol Rev**, v. 11, n. 3, p. 480-96, Jul 1998.

_____. The global pandemic of dengue/dengue haemorrhagic fever: current status and prospects for the future. **Ann Acad Med Singapore**, v. 27, n. 2, p. 227-34, Mar 1998a.

_____. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. **Trends Microbiol**, v. 10, n. 2, p. 100-3, Feb 2002.

_____. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. **Novartis Found Symp**, v. 277, p. 3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-3, 2006.

GULATI, S.; MAHESHWARI, A. Atypical manifestations of dengue. **Trop Med Int Health**, v. 12, n. 9, p. 1087-95, Sep 2007.

GUZMAN, M.; KOURI, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. **J Clin Virol**, v. 27, n. 1, p. 1-13, May 2003.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G. Advances in dengue diagnosis. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 3, n. 6, p. 621-7, Nov 1996.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G.; BRAVO, J.; SOLER, M. *et al.* [Dengue in Cuba: history of an epidemic]. **Rev Cubana Med Trop**, v. 40, n. 2, p. 29-49, May-Aug 1988.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G.; VALDES, L.; BRAVO, J. *et al.* Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. **Rev Panam Salud Publica**, v. 11, n. 4, p. 223-7, Apr 2002.

GUZMAN, M. G.; PELAEZ, O.; KOURI, G.; QUINTANA, I. *et al.* [Final characterization of and lessons learned from the dengue 3 epidemic in Cuba, 2001-2002]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 19, n. 4, p. 282-9, Apr 2006.

HADINEGORO, S. R. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? **Paediatr Int Child Health**, v. 32 Suppl 1, p. 33-8, May 2012.

HALSTEAD, S. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science.**, v. 239, n. 4839, p. 476-81, 1988.

HALSTEAD, S. B. In vivo enhancement of dengue virus infection in rhesus monkeys by passively transferred antibody. **J Infect Dis**, v. 140, n. 4, p. 527-33, Oct 1979.

_____. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v. 239, n. 4839, p. 476-81, Jan 29 1988.

HALSTEAD, S. B. The XXth century dengue pandemic: need for surveillance and research. **World Health Stat Q**, v. 45, n. 2-3, p. 292-8, 1992.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644-52, Nov 10 2007.

HALSTEAD, S. B.; CASALS, J.; SHOTWELL, H.; PALUMBO, N. Studies on the immunization of monkeys against dengue. I. Protection derived from single and sequential virus infections. **Am J Trop Med Hyg**, v. 22, n. 3, p. 365-74, May 1973.

HALSTEAD, S. B.; LAN, N. T.; MYINT, T. T.; SHWE, T. N. et al. Dengue Hemorrhagic Fever in Infants: Research Opportunities Ignored. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 12, p. 1474-1479, 2002.

HALSTEAD, S. B.; O'ROURKE, E. J.; ALLISON, A. C. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. II. Identity of blood and tissue leukocytes supporting in vitro infection. **J Exp Med**, v. 146, n. 1, p. 218-29, Jul 1 1977.

HALSTEAD, S. B.; SHOTWELL, H.; CASALS, J. Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. II. Clinical laboratory responses to heterologous infection. **J Infect Dis**, v. 128, n. 1, p. 15-22, Jul 1973a.

HALSTEAD, S. B.; SUAYA, J. A.; SHEPARD, D. S. The burden of dengue infection. **The Lancet**, v. 369, n. 9571, p. 1410-1411, 2007.

HAMMOND, S. N.; BALMASEDA, A.; PEREZ, L.; TELLEZ, Y. et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. **Am J Trop Med Hyg**, v. 73, n. 6, p. 1063-70, Dec 2005.

HERTZ, J. T.; MUNISHI, O. M.; OOI, E. E.; HOWE, S. et al. Chikungunya and dengue fever among hospitalized febrile patients in northern Tanzania. **Am J Trop Med Hyg**, v. 86, n. 1, p. 171-7, Jan 2012.

HOMBACH, J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 21, p. 254-260, 2007.

IBGE. IBGE: cidades - Goiânia. 2010. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?uf=go> >. Acesso em: may.

INNIS, B. L.; ECKELS, K. H.; KRAISELBURD, E.; DUBOIS, D. R. et al. Virulence of a live dengue virus vaccine candidate: a possible new marker of dengue virus attenuation. **J Infect Dis**, v. 158, n. 4, p. 876-80, Oct 1988.

JAHAN, F. Dengue Fever (DF) in Pakistan. **Asia Pac Fam Med**, v. 10, n. 1, p. 1, 2011.

JAIN, A.; CHATURVEDI, U. C. Dengue in infants: an overview. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 59, n. 2, p. 119-30, Jul 1 2010.

JAYARATNE, S. D.; ATUKORALE, V.; GOMES, L.; CHANG, T. et al. Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute adult dengue infection. **BMC Res Notes**, v. 5, n. 1, p. 645, Nov 20 2012.

JELINEK, T. Dengue fever in international travelers. **Clin Infect Dis**, v. 31, n. 1, p. 144-7, Jul 2000.

KABRA, S. K.; JAIN, Y.; MADHULIKA; TRIPATHI, P. et al. Role of platelet transfusion in dengue hemorrhagic fever. **Indian Pediatr**, v. 35, n. 5, p. 452-5, May 1998.

KALAYANAROOJ, S. Dengue classification: current WHO vs. the newly suggested classification for better clinical application? **J Med Assoc Thai**, v. 94 Suppl 3, p. S74-84, Aug 2011.

KALAYANAROOJ, S.; NIMMANNITYA, S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. **J Med Assoc Thai**, v. 86 Suppl 3, p. S673-80, Aug 2003.

KALAYANAROOJ, S.; VAUGHN, D. W.; NIMMANNITYA, S.; GREEN, S. et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. **J Infect Dis**, v. 176, n. 2, p. 313-21, Aug 1997.

KITTIGUL, L.; PITAKARNJANAKUL, P.; SUJIRARAT, D.; SIRIPANICHGON, K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. **J Clin Virol**, v. 39, n. 2, p. 76-81, Jun 2007.

KULKARNI, M. L.; KUMAR, S. WHO - Involvement of the central nervous system in dengue fever and its outcome In: ORGANIZATION, W. S.-W. H. (Ed.). **Dengue - Bulletin**. India, v. 35,, 2011. p.52-58. ISBN 0250-8362.

KUNO, G. Factors influencing the transmission of dengue viruses. In: GUBLER, D. J. e KUNO, G. (Ed.). **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London, United Kingdom.: CAB International,, 1997. p.61-88.

KUNO, G.; GOMEZ, I.; GUBLER, D. J. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. **J Virol Methods**, v. 33, n. 1-2, p. 101-13, Jun 1991.

KUO, C. H.; TAI, D. I.; CHANG-CHIEN, C. S.; LAN, C. K. et al. Liver biochemical tests and dengue fever. **Am J Trop Med Hyg**, v. 47, n. 3, p. 265-70, Sep 1992.

KURANE, I.; MATSUTANI, T.; SUZUKI, R.; TAKASAKI, T. et al. T-cell responses to dengue virus in humans. **Trop Med Health**, v. 39, n. 4 Suppl, p. 45-51, Dec 2011.

KURANE, I.; TAKASAKI, T. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever: challenges of controlling an enemy still at large. **Rev Med Virol**, v. 11, n. 5, p. 301-11, Sep-Oct 2001.

LANCIOTTI, R. S.; GUBLER, D. J.; TRENT, D. W. Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. **J Gen Virol**, v. 78 (Pt 9), p. 2279-84, Sep 1997.

LAUGHLIN, C. A.; MORENS, D. M.; CASSETTI, M. C.; COSTERO-SAINT DENIS, A. et al. Dengue research opportunities in the Americas. **J Infect Dis**, v. 206, n. 7, p. 1121-7, Oct 1 2012.

LLOYD, L. S. **OPA: Strategic Report 7 - Best Practices for Dengue Prevention and Control in the Americas**. Washington, DC: USAID Bureau for Latin America and Caribbean under EHP Project 26568/E.V.4.LACDENGUE Office of Health, Infectious Diseases and Nutrition Bureau for Global Health, 2003.

LÓPEZ, J. Caracterización clínico epidemiológica y ecográfica de pacientes con dengue confirmado. **MEDISAN. 2010**; v. 14, n. 5, p. 665, 2010.

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

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

MAHONEY, R. T.; FRANCIS, D. P.; FRAZATTI-GALLINA, N. M.; PRECIOSO, A. R. et al. Cost of production of live attenuated dengue vaccines: a case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4892-6, Jul 6 2012.

MARÓN GM; ESCOBAR GA; HIDALGO EM; CLARA AW et al. Characterization of Dengue Shock Syndrome in Pediatric Patients in El Salvador. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 30, n. 5, p. 449-450, May 2011.

MARQUES, S. M.; BATISTA, S. R. Dengue. In: LOUZADA, D. D. F. (Ed.). **Tratado de Medicina de Família e Comunidade**. Porto Alegre - RS: Gustavo Gusso José Mauro Ceratti Lopes, v.II, 2012. ISBN 978-85-363-2765-5.

MARTINEZ, C. D.; MACHADO, G. F.; CONCEPCIÓN, M. R.; SANTIAGO, M. A. et al. Dengue hemorrágico en el niño. **Cad Saude Publica**, v. 2, n. 3, p. 148-157, 1987.

MARTÍNEZ, E. **Dengue**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. 1-342

MATTA, A. C.; SOARES-MORENO, S.; ALMEIDA, A. C. D.; FREITAS, V. A. D. et al. Complicaciones neurológicas de la infección por el virus del dengue. . . **Rev Neurol**, v. 39, p. 233-7, 2004.

MAYXAY, M.; PHETSOUVANH, R.; MOORE, C. E.; CHANSAMOUTH, V. et al. Predictive diagnostic value of the tourniquet test for the diagnosis of dengue infection in adults. **Trop Med Int Health**, v. 16, n. 1, p. 127-33, Jan 2011.

MEIRA, R. "urucubaca" gripe ou dengue? dengue. In: (Ed.). **Clínica médica**. São Paulo:: Gráfica O Estado de S. Paulo, 1916. p.273-85.

MITTAL, H.; FARIDI, M. M.; ARORA, S. K.; PATIL, R. Clinicohematological profile and platelet trends in children with dengue during 2010 epidemic in north India. **Indian J Pediatr**, v. 79, n. 4, p. 467-71, Apr 2012.

MONATH, T. P. Dengue: the risk to developed and developing countries. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 91, n. 7, p. 2395-400, Mar 29 1994.

MORENS, D. M. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. **Pediatr Infect Dis J**, v. 28, n. 7, p. 635-6, Jul 2009.

MORREY, J. D.; SMEE, D. F.; SIDWELL, R. W.; TSENG, C. Identification of active antiviral compounds against a New York isolate of West Nile virus. **Antiviral Res**, v. 55, n. 1, p. 107-16, Jul 2002.

MOURÃO, M. P. G.; LACERDA, M. V. G. D.; BASTOS, M. D. S.; ALBUQUERQUE, B. C. D. et al. Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 37, n. 2, p. 175-176, 2004.

MS, B. **Portaria Ministerial nº 114/96 de 25 de janeiro de 1996. Notificação obrigatória da Dengue no Brasil**. SAÚDE, S. D. V. E. e MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. Brasília, DF: Diário Oficial da União 1996.

_____. **Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor : manual de normas técnicas**. 3ª. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde Fundação Nacional de Saúde, 2001.

_____. PORTARIA Nº 2325/GM Em, 08 de dezembro de 2003 Brasil, 2003. Disponível em: <

<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2003/GM/GM-2325.htm> >.
Acesso em: nov.

_____. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico** SAÚDE, S. D. V. E. e GESTÃO, D. T. D. Brasília, Brasil 2005.

_____. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue** SAÚDE, S. D. V. E. e EPIDEMIOLÓGICA, D. D. V. Ministério da Saúde, Brasil: 160 p. 2009.

_____. **Saúde Brasil 2009 : uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde** Brasília, Brasil: Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Análise de Situação de Saúde., 2010a. ISBN 978-85-334-1737-3.

_____. **Informe Epidemiológico da Dengue. Análise de situação e tendências - 2010.** SAÚDE, S. D. V. E. e DENGUE, I. E. D. Brasília-DF, Brasil: Ministério da Saúde do Brasil 2010b.

_____. **Guia de Vigilância Epidemiológica | Caderno 9 - DENGUE.** /MS, S. D. V. E. S. 2010d.

_____. **Dengue diagnóstico e manejo clínico: criança.** EPIDEMIOLÓGICA, D. D. V. e SAÚDE, S. D. V. E. Brasília.: 52 p. 2011.

_____. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,** . Brasília, Brasil: Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Análise de Situação em Saúde, 2011a. 372 ISBN 978-85-334-1851-6.

_____. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança** 4ª. Brasília, Brasil Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Diretoria Técnica de Gestão, 2011b. Disponível em: < www.saude.gov.br/bvs >.

_____. **Sistema nacional de vigilância em saúde : relatório de situação : Goiás / Ministério da Saúde.** 5ª. Brasília, Brasil. : Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011d.

_____. Diário Oficial da União - Portaria nº 104 de 25 de janeiro, 2011. Brasil, 2011e. Disponível em: < <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2003/GM/GM-2325.htm> >.

_____. Balanço Dengue - Situação Epidemiológica da Dengue - Brasil. http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/ap_balnco_dengue.pdf, 2012. Acesso em: junho.

_____. DATASUS/TABNET. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?ibge/cnv/popGO.def>, 2013. Acesso em: fev.

MS/FUNASA. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília, Brasil. Fundação Nacional de Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

_____. **Programa Nacional de Controle da Dengue - PNCD**. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde Fundação Nacional de Saúde, 2002a.

NELSON, J. S.; STONE, M. S. Update on selected viral exanthems. **Curr Opin Pediatr**, v. 12, n. 4, p. 359-64, Aug 2000.

NHBPEP, N. H. B. P. E. P. W. G. O. H. B. P. I. C. A. A. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. **Pediatrics** 2004;**114**;**555**, v. 114, n. 2, p. 22, 2004.

NIMMANNITYA, S. Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever: Case Management. **Trop. Med.**, v. 36, n. 4, p. 249-256, 1994.

NOGUEIRA, R. M.; MIAGOSTOVICH, M. P.; DE FILIPPIS, A. M.; PEREIRA, M. A. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 7, p. 925-6, Oct 2001.

NORLIJAH, O.; KHAMISAH, A. N.; KAMARUL, A.; PAEDS, M. et al. Repeated tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. **Med J Malaysia**, v. 61, n. 1, p. 22-7, Mar 2006.

OMS, O. **DENGUE: Guías de atención para enfermos en la región de las Américas**. <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf>; 54 p. 2010.

OPAS; WHO. **Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control**. Washington, D.C.: Pan American Health Organization World Health Organization, 1994.

OPENEPI. OpenEpi - Version 2.3.1 - Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. 2012. Disponível em: < <http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm> >. Acesso em: dec.

OSANAI, C. H.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P.; TANG, A. T.; DO AMARAL, R. S. et al. [Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report]. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 25, n. 1, p. 53-4, Jan-Feb 1983.

PANPANICH, R.; SORNCHAI, P.; KANJANARATANAKORN, K. Cochrane - Corticosteroids for treating dengue shock syndrome (Review). **The Cochrane Library**, n. 2, 2010.

QUINTANILHA, A. C. F. **CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE DENGUE INTERNADOS EM HOSPITAL PÚBLICO DE CAMPO GRANDE - MS**. 2010. 75 mestrado (mestrado). Faculdade de Medicina Dr^o Hélio Mandetta, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, CAMPO GRANDE.

R, V.; P, S.; RK, G.; V, A. et al. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India. **Ann Indian Acad Neurol**, v. 14, n. 4, p. 272-278, 2011.

RANJIT, S.; KISSOON, N.; JAYAKUMAR, I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. **Pediatr Crit Care Med**, v. 6, n. 4, p. 412-9, Jul 2005.

RAVIPRAKASH, K.; WANG, D.; EWING, D.; HOLMAN, D. H. et al. A tetravalent dengue vaccine based on a complex adenovirus vector provides significant protection in rhesus monkeys against all four serotypes of dengue virus. **J Virol**, v. 82, n. 14, p. 6927-34, Jul 2008.

RENAULT, P.; SOLET, J.; SISSOKO, D.; BALLEYDIER, E. et al. A major epidemic of chikungunya virus infection in Reunion Island, France, 2005–2006. **Am J Trop Med Hyg**, v. 77, p. 727-731, 2007.

RIBEIRO, A. F.; MARQUES, G. R.; VOLTOLINI, J. C.; CONDINO, M. L. [Association between dengue incidence and climatic factors]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 4, p. 671-6, Aug 2006.

RICO-HESSE, R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. **Virology**, v. 174, n. 2, p. 479-93, Feb 1990.

RIGAU-PÉREZ, J. G. Severe dengue: the need for new case definitions. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 297-302, 2006.

RIGAU-PEREZ, J. G.; AYUSO-LAMADRID, A.; WOLFF, D. R.; REITER, P. et al. Dengue severity throughout seasonal changes in incidence in Puerto Rico, 1989-1992. The Puerto Rico Association of Epidemiologists. **Am J Trop Med Hyg**, v. 51, n. 4, p. 408-15, Oct 1994.

RIGAU-PÉREZ, J. G.; CLARK, G. G.; GUBLER, D. J.; REITER, P. et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. **The Lancet**, v. 352, n. 9132, p. 971-977, 1998.

RIZZO, N.; GRAMAJO, R.; ESCOBAR, M.; ARANA, B. et al. Dengue vector management using insecticide treated materials and targeted interventions on productive breeding-sites in Guatemala. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 931, Oct 30 2012.

ROCCO, I. M.; SILVEIRA, V. R.; MAEDA, A. Y.; SILVA, S. J. et al. First isolation of Dengue 4 in the state of Sao Paulo, Brazil, 2011. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 54, n. 1, p. 49-51, Jan-Feb 2012.

ROCHA, L. A.; TAUIL, P. L. [Dengue in children: clinical and epidemiological characteristics, Manaus, State of Amazonas, 2006 and 2007]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, n. 1, p. 18-22, Jan-Feb 2009.

RODHAIN, F.; ROSEN, L. Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. In: GUBLER, D. J. e KUNO, G. (Ed.). **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London, United Kingdom: CAB International, , 1997. p.45-60.

RODRIGUES, M. B.; FREIRE, H. B.; CORREA, P. R.; MENDONCA, M. L. et al. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? **J Pediatr (Rio J)**, v. 81, n. 3, p. 209-15, May-Jun 2005.

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I.; CORDEIRO, M. T.; BRAGA, C.; DE SOUZA, W. V. et al. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 1, p. e935, 2011.

RUSH, B. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia, in the summer and autumn of the year 1780. In: HALL, P. P. A. (Ed.). **Medical inquires and observations** 1789. p. 89-100.

RUSSELL, P. K.; BUESCHER, E. L.; MCCOWN, J. M.; ORDONEZ, J. Recovery of dengue viruses from patients during epidemics in Puerto Rico and East Pakistan. **Am J Trop Med Hyg**, v. 15, n. 4, p. 573-9, Jul 1966.

SABIN, A. B. Research on dengue during World War II. **Am J Trop Med Hyg**, v. 1, n. 1, p. 30-50, Jan 1952.

SALGADO, D.; ZABALETA, T. E.; HATCH, S.; VEGA, M. R. et al. Use of pentoxifylline in treatment of children with dengue hemorrhagic fever. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, n. 7, p. 771-3, Jul 2012.

SAMANTA, M.; KUNDU, C. K.; GUHA, G.; CHATTERJEE, S. Unique neurological manifestations of dengue virus in pediatric population: a case series. **J Trop Pediatr**, v. 58, n. 5, p. 398-401, Oct 2012.

SAN MARTIN, J. L.; BRATHWAITE, O.; ZAMBRANO, B.; SOLORZANO, J. O. et al. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. **Am J Trop Med Hyg**, v. 82, n. 1, p. 128-35, Jan 2010.

SENEVIRATNE, S. L.; MALAVIGE, G. N.; DE SILVA, H. J. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 100, n. 7, p. 608-14, Jul 2006.

SERUFO, J. C.; NOBRE, V.; RAYES, A.; MARCIAL, T. M. et al. Dengue: a new approach. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 33, n. 5, p. 465-76, Sep-Oct 2000.

SHAH, I.; DESHPANDE, G. C.; TARDEJA, P. N. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. **J Trop Pediatr**, v. 50, n. 5, p. 301-5, Oct 2004.

SHIVBALAN, S.; ANANDNATHAN, K.; BALASUBRAMANIAN, S.; DATTA, M. et al. Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. **Indian J Pediatr**, v. 71, n. 1, p. 33-6, Jan 2004.

SILER, J.; HALL, M.; KITCHENS, A. **Deng: its history, epidemiology, mechanisms of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity and prevention.** Philipine J. Sci. 29: 1-304 p. 1926.

SINAN; DVE; DVS; SMS. INFORME TÉCNICO SEMANAL DE DENGUE DENGUE Edição nº 165- SE 43 - Atualizado em 23/10/2012, Goiânia, Goiás, 2012a. Disponível em: <
<http://www.saude.goiania.go.gov.br/docs/divulgacao/Informe%20Dengue%2023%2010%2012.pdf>>. Acesso em: oct.

SINAN/DVSA/DVS/SMS. Informe Técnico Semanal de Dengue • edição nº 118 • SE 25. Goiânia, Brasil, 2012. Acesso em: november.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **J Pediatr (Rio J)**, v. 83, n. 2 Suppl, p. S22-35, May 2007.

SIQUEIRA, J. B., JR.; MARTELLI, C. M.; COELHO, G. E.; SIMPLICIO, A. C. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emerg Infect Dis**, v. 11, n. 1, p. 48-53, Jan 2005.

SIRIVICHAYAKUL, C.; LIMKITTIKUL, K.; CHANTHAVANICH, P.; JIWARIYAVEJ, V. et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study. II. Clinical manifestations. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1520, 2012.

SOARES, C. N.; CABRAL-CASTRO, M. J.; PERALTA, J. M.; DE FREITAS, M. R. et al. Review of the etiologies of viral meningitis and encephalitis in a dengue endemic region. **J Neurol Sci**, v. 303, n. 1-2, p. 75-9, Apr 15 2011.

SOPER, F. L. The elimination of urban yellow fever in the Americas through the eradication of *Aedes aegypti*. **Am J Public Health Nations Health**, v. 53, p. 7-16, Jan 1963.

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

SRIKIATKHACHORN, A.; ROTHMAN, A. L.; GIBBONS, R. V.; SITTISOMBUT, N. et al. Dengue--how best to classify it. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 6, p. 563-7, Sep 2011.

STEPHENSON, J. R. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. **Bull World Health Organ**, v. 83, n. 4, p. 308-14, Apr 2005.

TABACHNICK, W. J.; POWELL, J. R. A world-wide survey of genetic variation in the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. **Genet Res**, v. 34, n. 3, p. 215-29, Dec 1979.

TAM, D. T.; NGOC, T. V.; TIEN, N. T.; KIEU, N. T. et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 9, p. 1216-24, Nov 2012.

TEIXEIRA, L. D. A. S.; LOPES, J. S. M.; MARTINS, A. G. D. C.; CAMPOS, F. A. B. et al. Persistência dos sintomas de dengue em uma população de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 3, p. 625-630, 2010.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L. Diagnosis and management of dengue. **BMJ**, v. 339, p. b4338, 2009.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C.; COELHO, G.; BARRETO, M. L. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 10, p. 1663, Oct 2008.

TEMPORAO, J. G.; PENNA, G. O.; CARMO, E. H.; COELHO, G. E. et al. Dengue virus serotype 4, Roraima State, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. 938-40, May 2011.

THISYAKORN, U.; THISYAKORN, C. Dengue infection with unusual manifestations. **J Med Assoc Thai**, v. 77, n. 8, p. 410-3, Aug 1994.

TIMERMAN, A.; NUNES, E. P.; NETO, J. L. D. A.; LUZ, K. G. et al. Primeiro Painel de Atualização em Dengue. **Rev Panam Infectol** v. 11, n. 1, p. 44-51, 2009.

TORREZ, E. **Dengue**. 1ª. Rio de Janeiro, Brasil: Editora Fiocruz, 2005.

TORREZ, E. M. Dengue y dengue hemorrágico. . **Editorial Universidad Nacional de Quilmes**, 1998.

UEHARA, P. M.; DA CUNHA, R. V.; PEREIRA, G. R.; DE OLIVEIRA, P. A. [Liver involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon?]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 6, p. 544-7, Nov-Dec 2006.

UNICEF. **Countdown to 2015: maternal, newborn and child survival. Tracking progress in maternal, neonatal and child survival: the 2008 report**. . NewYork, NY
The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2008.

VAUGHN, D. W.; GREEN, S.; KALAYANAROOJ, S.; INNIS, B. L. et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. **J Infect Dis**, v. 176, n. 2, p. 322-30, Aug 1997.

VORDAM, V.; KUNO, G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. . In: DJ, G. e G, K. (Ed.). **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: CAB International, 1997. p.313-34

WATANAVEERADEJ, V.; SIMASATHIEN, S.; NISALAK, A.; ENDY, T. P. et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus-naive infants. **Am J Trop Med Hyg**, v. 85, n. 2, p. 341-51, Aug 2011.

WHITEHORN, J.; ROCHE, R. R.; GUZMAN, M. G.; MARTINEZ, E. et al. Prophylactic platelets in dengue: survey responses highlight lack of an evidence base. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 6, p. e1716, 2012.

WHO. **WHO. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. : World Health Organization. 2ª. Geneva: World Health Organization, 1997.

_____. **WHO report on global surveillance of epidemic prone infectious diseases**. ORGANIZATION, W. H. Geneva 2005.

_____. **Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities**. DATA, L. C.-I.-P.: WHO/HTM/NTD/2009: 32-33 p. 2009a.

_____. **Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue**. SALUD, I. N. D.; OPAS, O. P. D. L. S.-. e PÚBLICA, M. D. L. P. S. R. D. C. D. G. D. S. 2010.

_____. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/index.html, 2010a. Acesso em: dezembro, 2012.

_____. **Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever - Revised and expanded edition.** New Delhi, India: World Health Organization, 2011a. 195 ISBN 978-92-9022-387-0.

_____. **Dengue/dengue haemorrhagic fever.** <http://www.who.int/csr/disease/dengue/en/> World Health Organization 2012a.

_____. WHO - Global Alert and Response (GAR): Dengue/dengue haemorrhagic fever. <http://www.who.int/csr/disease/dengue/en/>, 2012b. Acesso em: abril.

_____. Initiative for Vaccine Research (IVR) - Dengue vaccine research. 2013. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/dengue/dengue_vaccines/en/index.html >. Acesso em: Jan.

WHO/TDR. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control -- New edition.** World Health Organization World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) 2009.

WILDER-SMITH, A.; EARNEST, A.; PATON, N. I. Use of simple laboratory features to distinguish the early stage of severe acute respiratory syndrome from dengue fever. **Clin Infect Dis**, v. 39, n. 12, p. 1818-23, Dec 15 2004.

WILDER-SMITH, A.; ELI SCHWARTZ, M. D. Dengue in Travelers. **n engl j med** v. 353, n. 9, p. 924-32, 2005.

ZANDI, K.; TEOH, B. T.; SAM, S. S.; WONG, P. F. et al. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. **Virol J**, v. 8, p. 560, 2011.

ANEXOS

Anexo 1 – Artigo 1

Anexo 2 – Artigo 2

Anexo 3 - Fichas de Investigação de Dengue (notificação)

Anexo 4 - Parecer do Comitê de Ética

Anexo 5 – Cartão da Dengue

Anexo 1: Artigo 1

Título – Dengue em crianças: da notificação ao óbito

Autores: Adriana Helena M. Abe, Solomar Martins Marques, Paulo Sérgio S.
Costa

Revista (Publicado) – Revista Paulista de Pediatria (ISSn 0103-0582), Junho
2012, Vol 30,2:263-271.

Dengue em crianças: da notificação ao óbito

Dengue in children: from notification to death

Adriana Helena M. Abe¹, Solomar Martins Marques², Paulo Sérgio S. Costa³

RESUMO

Objetivo: Descrever aspectos históricos, epidemiológicos e clínicos da dengue em crianças, demonstrando a importância das notificações e conhecimento destas para prevenir a evolução de gravidade e os óbitos nessa população.

Fontes de dados: Revisão narrativa dos principais trabalhos publicados sobre dengue e dengue em crianças. Buscaram-se estudos nas seguintes bases de dados: Lilacs, SciELO, Medline e Scopus, além de documentos oficiais do Ministério da Saúde. A busca incluiu trabalhos publicados no período de janeiro de 1980 a março de 2011. Os descritores utilizados foram: dengue, dengue em criança, dengue em pediatria e notificação de doenças.

Síntese dos dados: Todos os artigos encontrados foram avaliados e procurou-se estabelecer uma linha de tempo e principais informações alusivas ao tema, fatores referentes ao vírus e ao vetor também foram incluídos; informações sobre as características clínicas e importância das notificações foram apontadas, além da relevante investigação e elucidação de todos os óbitos notificados. Existe um grande número de estudos sobre o assunto, porém foi dada maior ênfase àqueles pertinentes às crianças.

Conclusões: O conhecimento desta doença, que se configura como principal doença emergente e reemergente na atualidade, é fundamental para diagnóstico precoce, tratamento oportuno e prevenção de óbitos. Há uma lacuna na notificação adequada em Pediatria, assim como no detalhamento dos óbitos em crianças vítimas de dengue.

Palavras-chave: dengue; criança; notificação de doenças.

ABSTRACT

Objectives: To report the historical aspects, epidemiological and clinical features of dengue fever in children, stressing the importance of disease reporting for prevention of deaths and morbidity in children.

Data source: A review of the major studies published on dengue and dengue in children was performed. The following databases Lilacs, SciELO, Medline and Scopus were studied along with official documents of the Ministry of Health of Brazil. The search covered the period from January 1980 to March 2011 and a combination of the following terms was applied: dengue, dengue in children, pediatric dengue, and disease notification.

Data synthesis: All studied found were evaluated and a timeline and key information connected to the theme were established; factors related to the virus and the vector were also included, and information on the clinical characteristics and importance of reporting the disease have been identified, as well as relevant research and elucidation of all deaths reported. There are a number of studies on the subject, but a greater emphasis was given to those relevant to children.

Conclusions: The knowledge of this disease, which constitutes the main emerging and reemerging disease at the present, is essential for early diagnosis, timely treatment and prevention of deaths. Adequate report of cases is still lacking as well as an improvement of description of deaths in children with dengue.

Key-words: dengue; child; disease notification.

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

¹Mestre em Ciências da Saúde pela UFG; Médica Assistente do Pronto-Socorro de Pediatria do Hospital das Clínicas da UFG, Goiânia, GO, Brasil

²Mestre em Medicina Tropical pela UFG; Professor Assistente do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da UFG, Goiânia, GO, Brasil

³Doutor em Pediatria pela Universidade de São Paulo (USP); Professor-associado do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da UFG, Goiânia, GO, Brasil

Endereço para correspondência:

Paulo Sérgio Sucasas da Costa
1ª Avenida s/n - Setor Universitário
CEP 74605-020 - Goiânia/GO
E-mail: paulosucasas@medicina.ufg.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 23/4/2011

Aprovado em: 17/8/2011

Introdução

A dengue é considerada a arbovirose humana com maior crescimento no mundo. Ocupa o posto de doença emergente e reemergente mais importante em morbidade e mortalidade na atualidade⁽¹⁾. Sem perspectiva de mudança em futuro próximo, 55% da população mundial está sob risco de contrair essa enfermidade. Calcula-se que, anualmente, ocorram 500 mil hospitalizações por febre hemorrágica da dengue, principalmente em crianças. Dentre os acometidos, por volta de 2,5% morrem; no Brasil, a letalidade atinge até 10%⁽²⁾. A força de transmissão do vírus dengue é semelhante à de doenças que se propagam por contágio direto⁽³⁾.

Vários fatores têm sido apontados como responsáveis pelo ressurgimento e emergência desta epidemia: mudanças climáticas, demográficas e sociais, urbanização e transporte de produtos, complacência frente a doenças infecciosas e vetores, vigilância falha, falta de recursos para a saúde pública e pesquisas, além de programas de controle e prevenção ineficientes⁽⁴⁾. O trânsito internacional de pessoas e de produtos também colabora com o aumento e dispersão mundial de vírus e vetor e tem preocupado países livres de casos autóctones⁽⁵⁾.

A dengue impõe uma carga social difícil de mensurar, com grande demanda por atendimento médico, comprometimento laboral e de estudo, além do impacto negativo na qualidade de vida das pessoas e familiares afetados⁽⁶⁾. Estudo recente verificou que o ônus econômico da dengue supera o encontrado em outras doenças virais nas Américas e mostra que o Brasil responde sozinho por 40,9% do custo total da dengue em todo continente americano⁽⁷⁾. A literatura sugere que, com as mudanças climáticas, a dengue deve impor um impacto ainda maior sobre a população, em função da transmissão vetorial sustentada, com complicações decorrentes da doença e aumento do número de óbitos⁽⁸⁾.

Apesar de existir um avanço significativo no desenvolvimento de uma vacina eficaz, ainda não há imunização ou fármacos antivirais específicos para uso rotineiro⁽⁹⁾. O combate à doença limita-se ao controle do vetor e suporte sintomático aos doentes⁽¹⁰⁾.

Este estudo faz uma breve abordagem de aspectos históricos da dengue, enfatizando sua ocorrência em crianças, com manifestações clínicas e de diagnóstico. Além disso, busca alertar sobre a necessidade de notificação oportuna, que, por ser um instrumento simples de vigilância passiva, não deve ser subestimado para o combate à diminuição de óbitos. A

notificação permite maior esclarecimento da situação real da doença na população e fornece informações para um diagnóstico precoce e manejo adequado.

O objetivo da presente revisão narrativa foi descrever aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da dengue em crianças, com ênfase na importância das notificações como ferramenta de delineamento de estratégias de controle e tratamento da dengue na população pediátrica. Foram pesquisados dados de janeiro de 1980 a março de 2011, nas seguintes bases de dados: Lilacs, SciELO, Scopus, Medline e publicações de órgãos oficiais. Os seguintes descritores foram utilizados: dengue, dengue em criança, dengue em pediatria e notificação de doenças.

A dengue em crianças

Nos últimos anos, estudos têm sinalizado a migração de casos graves da doença para a faixa etária mais jovem, a exemplo do que já ocorre em países asiáticos, com consequente aumento de hospitalizações e óbitos nessa população⁽¹¹⁾. Em 2008, a doença provocou pânico, insegurança e desavenças políticas e institucionais, com repercussões nacionais e internacionais, particularmente em razão da gravidade com que atingiu a população infantil⁽¹²⁾.

O diagnóstico da dengue em crianças é um desafio persistente, sendo particularmente difícil na fase inicial, pois as manifestações clínicas nessa população se superpõem às de inúmeras outras afecções próprias dessa faixa etária⁽¹³⁾. Nesse grupo etário existe um risco maior de gravidade na presença de comorbidades como asma, diabetes melito, anemia falciforme e na etnia branca⁽¹⁴⁾.

O pediatra deve estar em constante alerta em relação ao diagnóstico da dengue em crianças já que, a partir da última década, pelo menos 25% de indivíduos notificados e hospitalizados tinham 15 anos de idade ou menos⁽¹⁵⁾. A instituição da terapia na sua fase inicial, de acordo com o estadiamento clínico, por meio da manutenção da hidratação adequada, bem como a orientação pertinente em relação aos sinais de alerta, pode reverter o cenário atual da dengue na Pediatria.

Histórico

Antes restrita a áreas geograficamente menores, a dengue sofreu, após a Segunda Guerra Mundial, uma dispersão, constituindo este um marco no ressurgimento e expansão da enfermidade para o Ocidente e intensificação de sua ocorrência na Ásia⁽¹⁶⁾.

Em Cuba, em 1981, ocorreu o primeiro surto de febre hemorrágica da dengue no continente americano, causada pelo sorotipo 2. Nessa epidemia, 344.203 casos de dengue foram notificados com 116.151 hospitalizações, 24 mil casos de dengue hemorrágica e Síndrome do Choque da Dengue, com 10.312 pacientes apresentando colapso circulatório e choque profundo; foram documentados 158 óbitos, dos quais 101 eram na faixa etária pediátrica⁽³⁷⁾.

A epidemiologia da dengue nas Américas retrata uma realidade preocupante, com aumento progressivo do número de casos, maior incidência em adolescentes e adultos jovens e incidência crescente de febre hemorrágica em crianças. Em algumas localidades, a dengue é um problema de saúde pública pediátrica⁽³⁸⁾. O aumento na população do vetor transmissor, a presença dos quatro sorotipos circulantes, a expressão hemorrágica da viremia e o aumento das epidemias têm sido observados⁽¹⁴⁾, exigindo ampliação de esforços e estratégias para seu combate⁽³⁹⁾.

Dengue no Brasil

A introdução dos sorotipos 2 e 4 em Boa Vista, Roraima, marca a chegada oficial do vírus dengue ao Brasil em 1981 e 1982, com 11 mil casos relatados, os quais ficaram restritos àquela localidade⁽²⁰⁾.

Após 1986, foram registrados casos em vários estados causados pelo DEN 1. A forma hemorrágica foi documentada em 1990 no Rio de Janeiro, causada pelo sorotipo 2, quando oito mortes foram registradas⁽²¹⁾. Com a introdução do sorotipo 3, após o ano 2000, sintomas graves e incomuns foram observados, com rápida dispersão para 24 estados brasileiros, com diferentes riscos de contágio (Figura 1)^(21,22).

No que se refere às informações epidemiológicas, entre os anos de 2000 e 2010, foram notificados cerca de quatro milhões de casos de dengue no Brasil, com destaque para os anos de 2002 e 2008. Em 2010 houve significativa elevação no número de casos provavelmente devido à recirculação do DEN 1⁽²²⁾.

Na medida em que estejam presentes os quatro sorotipos, surgem perspectivas de novas e significativas epidemias de dengue com formas graves. Além disso, com o crescimento populacional, tem havido um aumento no número de indivíduos suscetíveis aos vírus circulantes ou que tenham anteriormente circulado, favorecendo a mudança na expressão da moléstia para casos graves e acometimento maior entre as crianças⁽²³⁾.

Historicamente, em 1996, o Ministério da Saúde (MS) avaliou os mecanismos de combate ao *Aedes aegypti*, criando o Plano de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEA). Porém, com o

aumento crescente de incidência da dengue e a gravidade da situação, outros programas foram instituídos⁽²⁴⁾, dentre estes se destacam: o Programa Nacional de Controle da Dengue, as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue e o Risco Dengue. Essas ferramentas têm como prioridades a redução dos óbitos pela dengue, o combate ao vetor transmissor, a vigilância permanente, a comunicação adequada e a educação da sociedade.

O vírus e o vetor da dengue

O vírus da dengue pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, em um grupo de mais de 68 agentes virais agrupados por sua relação filogenética. São vírus de genoma composto por ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples e que se multiplicam em células de vertebrados e insetos vetores. É descrita sua origem em macacos com migração para humanos há cerca de 800 anos, provavelmente devido ao aumento populacional⁽²⁵⁾.

A suscetibilidade ao vírus é universal e a infecção por um sorotipo produz imunidade sorotipo específica por toda vida e proteção parcial e temporal contra os outros tipos virais⁽²⁶⁾.

O *A. aegypti* é provavelmente originário da África, região da Etiópia, e sua introdução no continente americano ocorreu durante a colonização; além da dengue, da qual é considerado o vetor mais importante, também é responsável pela transmissão de febre amarela. Esse artrópode raramente é observado fora dos paralelos 45° Norte e 35° Sul. Com a elevação da temperatura mundial, sua distribuição provavelmente aumentará no planeta⁽²⁷⁾. Atualmente, o único método de controlar e prevenir a transmissão do vírus da dengue consiste na luta contra os vetores, que são os únicos representantes na cadeia de transmissão que podem ser eliminados⁽²⁾.

Transmissão

A principal forma de transmissão ocorre através da picada da fêmea hematófaga do gênero *Aedes*, infectada com o vírus da dengue, com o objetivo de maturação dos seus ovos. Em raros casos de dengue, a transmissão pode ocorrer a partir de órgãos transplantados ou transfusão de sangue de doadores infectados⁽²⁸⁾. Há raros relatos de transmissão em laboratório por inoculação acidental do vírus em trabalhadores⁽⁹⁾. Não há transmissão pelo contato de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem por fontes de água ou alimentos⁽³⁰⁾. A transmissão vertical transplacentária constitui fator de risco para o desenvolvimento de formas hemorrágicas em crianças menores em virtude da presença de anticorpos maternos de uma infecção primária⁽³¹⁾.

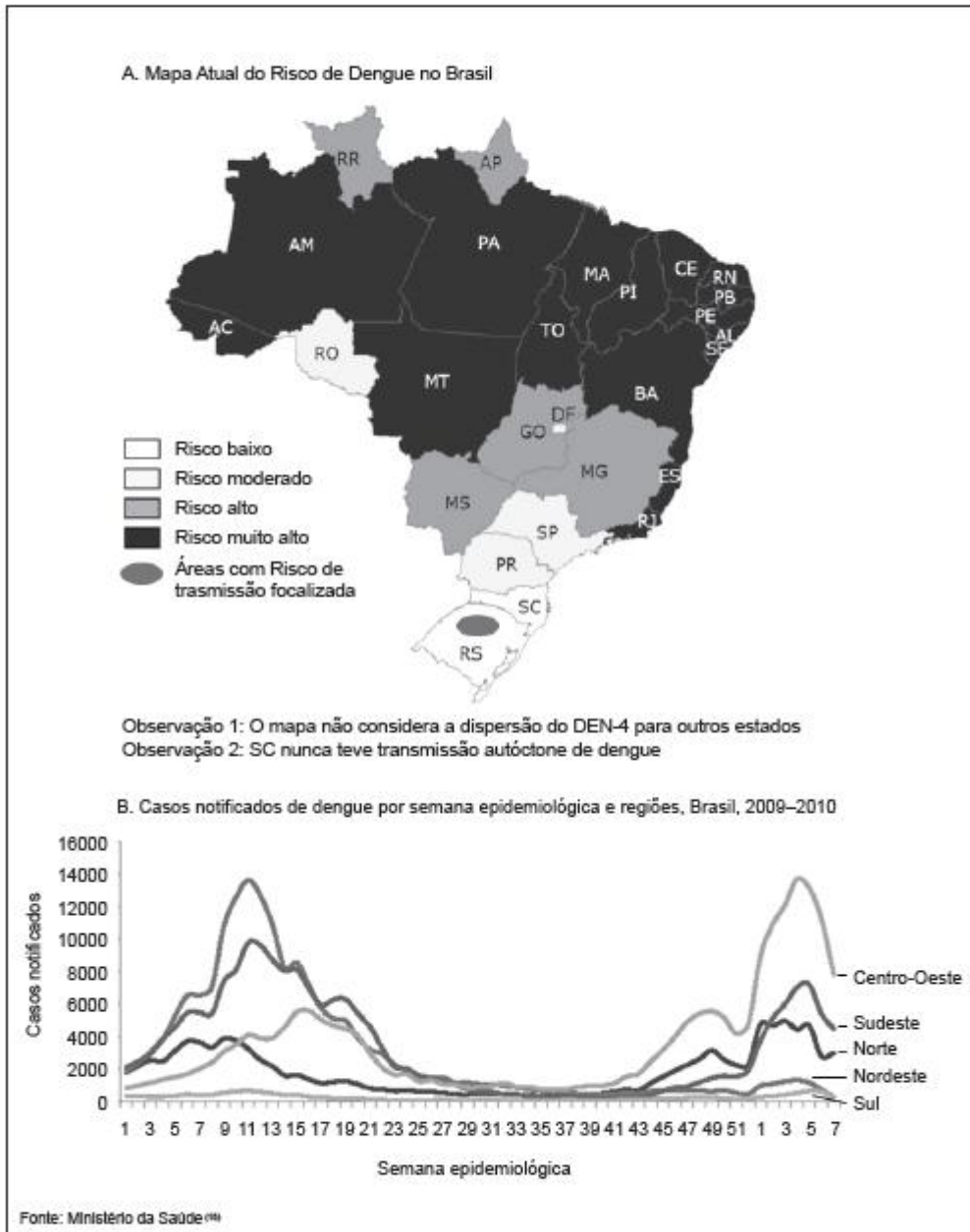


Figura 1 - Distribuição da Dengue no Brasil

Patogenia

A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser primária ou secundária. A resposta primária ocorre em pessoas não expostas anteriormente e o título de anticorpos eleva-se lentamente. Já na resposta secundária, o nível de anticorpos aumenta rapidamente, indicando infecção prévia por qualquer sorotipo viral. Existem pelo menos três teorias conhecidas que buscam explicar a ocorrência de febre hemorrágica da dengue (FHD), porém, nenhuma delas isoladamente é capaz de explicar a forma grave da doença e seu desenvolvimento em cada indivíduo⁽³⁰⁾. A primeira é relacionada à virulência da cepa infectante, de modo que as formas mais graves sejam resultantes de cepas extremamente virulentas⁽³²⁾. A segunda, Teoria de Halstead, postula que a forma grave da doença é relacionada a infecções sequenciais por diferentes sorotipos, com intervalos de três meses a cinco anos. Nessa teoria, a resposta imunológica, na segunda infecção, seria exacerbada e resultaria na gravidade da doença. Os casos de FHD

podem ocorrer em 95% das infecções secundárias e em 5% de crianças com baixos níveis de anticorpos da dengue materna em primeira infecção⁽³³⁾. A outra teoria conhecida, atualmente mais aceita, é a Teoria Integral de Multicausalidade, proposta por pesquisadores cubanos. Nesta, aliam-se vários fatores de risco às teorias de infecções sequenciais e de virulência da cepa. A interação desses fatores de risco promoveria condições para a ocorrência de FHD⁽³⁴⁾.

Manifestações clínicas e laboratoriais

De acordo com MS, a dengue é doença de notificação compulsória e todos os casos suspeitos de dengue devem ser notificados. Caso suspeito é o caso de febre aguda inferior a sete dias acompanhada de dois sinais ou sintomas como cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema, associados ou não à presença de hemorragias, com história epidemiológica positiva. A classificação é baseada nos dados clínicos e laboratoriais (Figura 2)⁽³⁵⁾.

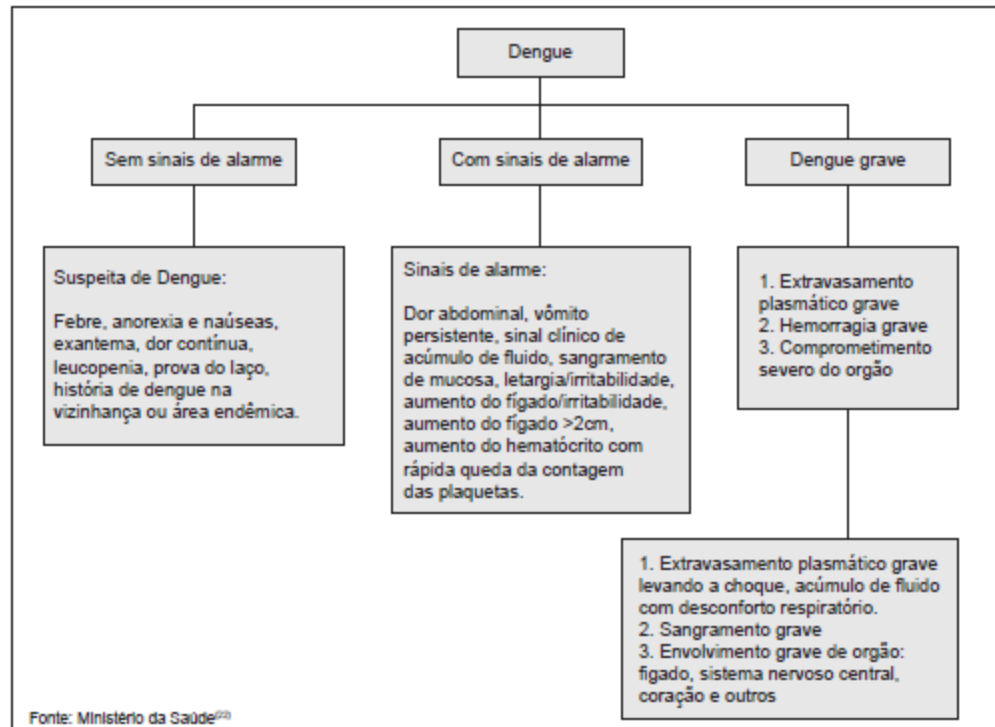


Figura 2 - Nova classificação clínica da Dengue

As manifestações clínicas da dengue podem variar desde uma febre indiferenciada até casos graves com risco de vida; a infecção por qualquer um dos quatro sorotipos pode evoluir para óbito ou cura⁽⁵³⁾. O extravasamento vascular sistêmico, a trombocitopenia e o choque hipovolêmico acompanham os quadros fatais. Os quadros com febre indiferenciada nem sempre são diagnosticados e isso ocorre principalmente na infecção primária⁽⁵⁶⁾. Quadros oligoassintomáticos também podem ter complicações graves como síndrome de Guillain Barre⁽⁵⁷⁾.

Em crianças menores de dois anos de idade e, particularmente, nos menores de seis meses, os sintomas gerais que compõem os critérios diagnósticos, como cefaleia, dor retro-orbitária, artralgias e mialgias manifestam-se na forma de choro persistente, adinamia e irritabilidade, podendo-se confundir com outros inúmeros quadros infecciosos febris, próprios dessa faixa etária. Dessa forma, o quadro grave pode ser a primeira manifestação clínica, além do que, a evolução para gravidade ocorre de forma súbita, diferente do adulto⁽¹³⁾.

Em estudo prospectivo realizado com crianças na Índia, identificou-se que os sintomas mais comuns de dengue foram vômitos, dor abdominal e mialgia. Dentre as manifestações hemorrágicas, a prova do laço positiva e a epistaxe, como forma de sangramento espontâneo, foram as mais relatadas; todas as crianças estudadas apresentaram febre⁽⁵⁸⁾. O extravasamento vascular é observado na maioria dos casos, como edema perivesicular, ascite e derrame pleural⁽⁵⁹⁾. A dengue deve ser a principal suspeita frente a uma criança com exantema e febre em áreas endêmicas⁽⁴⁰⁾. Dentre as complicações, destacam-se: insuficiência hepática e renal⁽⁴¹⁾, encefalopatias⁽⁴²⁾, ruptura esplênica⁽⁴³⁾, sepse e infecções bacterianas, hemorragias retinianas e de ouvido médio, hemorragia cerebral, choque, síndrome da angústia respiratória, síndrome de Reye, hemorragias maciças, edema pulmonar não cardiogênico e coagulação intravascular disseminada⁽⁵³⁾.

Todas as informações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais são consideradas para o diagnóstico final de um caso de dengue. A classificação clínica final dos casos é uma variável fundamental para o monitoramento de um potencial agravamento da situação epidemiológica de dengue e para a detecção precoce de casos⁽⁴⁴⁾.

A avaliação laboratorial inicial nos casos suspeitos para o manejo clínico se baseia na realização do hemograma completo. O exame é obrigatório para crianças menores de cinco anos em razão da dificuldade de se realizar a avaliação clínica adequada nessa faixa etária e é recomendável para

pacientes com comorbidades e gestantes menores de 15 anos. Na dengue, o padrão de distribuição do leucograma é variável, pois, apesar da leucopenia e linfocitose esperadas, a leucocitose não afasta a doença. Na evolução, podem ocorrer hemoconcentração e plaquetopenia, principalmente na defervescência da febre⁽¹³⁾.

É importante investigar e buscar identificar possíveis fatores determinantes dos óbitos para que se possa preveni-los melhor no futuro. Para isso, o MS elaborou um protocolo de investigação de óbitos por dengue em 2009, no qual é analisada a qualidade de assistência como fator determinante do óbito. O protocolo enfatiza que a assistência é entendida como organização de serviços, acessibilidade aos serviços e manejo do paciente⁽⁴⁵⁾. Essa qualidade de assistência eficiente necessita de conhecimento sobre a doença em questão.

Diagnóstico diferencial

Em virtude do amplo espectro clínico e evolutivo, a dengue deve ser considerada no diagnóstico diferencial de: gripe, enterovirose, parvovirose, mononucleose, abscesso hepático, abdome agudo, infecção do trato urinário, escarlatina, pneumonia, sepse, salmonelose, riquetsioses, púrpura autoimune, púrpura de Henoch Schonlein, doença de Kawasaki, rubéola, sarampo, eritema infeccioso, farmacodermias, alergias cutâneas, hantavirose, leptospirose, febre amarela, malária, hepatites, influenza, meningococemia, além de doenças próprias da região afetada ou de onde provem o paciente⁽⁶⁾.

Tratamento

O tratamento atual se baseia na instituição terapêutica precoce, com tratamento sintomático, cujo pilar principal é focado na hidratação assistida. A hidratação varia em intensidade, via de administração e duração de acordo com o estadiamento clínico. Tal detalhamento foge ao escopo desta revisão e se encontra especificado na referência do MS para a Pediatria, publicada em 2011⁽¹³⁾. As recomendações atuais reforçam a importância do reconhecimento dos sinais de alerta, sinais de extravasamento plasmático e choque para tratamento adequado, não valorizando apenas a diminuição do número das plaquetas ou a presença de fenômenos hemorrágicos⁽¹³⁾.

Aspirina e outras drogas anti-inflamatórias não hormonais devem ser evitadas por aumentarem o risco de síndrome de Reye e fenômenos hemorrágicos⁽⁴⁶⁾. O uso de sintomáticos é recomendado para crianças com febre elevada ou dor, sendo aprovados para uso em pediatria pelo MS apenas o

acetaminofeno e a dipirona⁽¹³⁾. O número de drogas antivirais para o vírus da dengue (RNA) é muito limitado e as medicações disponíveis são de baixa eficácia e alta toxicidade⁽⁴⁷⁾, de forma que ainda não há antivirais de uso rotineiro para a dengue recomendados para uso em Pediatria⁽¹³⁾.

Informação

A informação deve ser a mais atualizada, completa e fidedigna possível e depende do preenchimento dos instrumentos (fichas de notificação, fichas de investigação, declarações, boletins de atendimentos e outros) e da coleta e organização dos dados de forma a permitir a análise dos mesmos. É fundamental que todos os profissionais de saúde transcrevam dados oportunos e de qualidade, assim como tenham acesso às informações decorrentes, contribuindo, dessa forma, com a divulgação das informações às comunidades⁽⁴⁸⁾.

Notificação é a comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde, relatada à autoridade sanitária por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, com a finalidade de adoção de medidas de intervenção pertinentes. Deve-se notificar a simples suspeita da doença, sem aguardar a confirmação do caso, o que pode significar perda de oportunidade de adoção de medidas de prevenção e controle indicadas. A notificação deve ser sigilosa, só podendo ser divulgada fora do âmbito médico sanitário em caso de risco para a comunidade, sempre respeitando-se o direito de anonimato dos cidadãos⁽⁴⁸⁾.

A seleção de doenças que compõem a lista nacional de notificação compulsória é baseada na magnitude do agravo, medida pela frequência do mesmo e pelo potencial de disseminação, na medida da letalidade e gravidade, com relevância social e econômica na eliminação e controle e nos agravos incluídos no Regulamento Sanitário Internacional⁽⁴⁸⁾.

A dengue compõe a lista nacional de notificação compulsória com um sistema de vigilância que foi implantado no início da década de 1980, quando detectado o surto de Roraima. Casos suspeitos devem ser notificados e investigados, principalmente quando se tratar dos primeiros diagnosticados em uma área ou quando se suspeitar de FHD. Os óbitos decorrentes devem ser investigados imediatamente.

Nas Américas, 78% do total de casos notificados são do Brasil, assim como 61% de todos os casos mundiais reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽²³⁾.

Sistema de informação dos agravos de notificação

O Sistema de Informação dos Agravos de Notificação (Sinan) foi criado em 1990 pelo Centro Nacional de Epidemiologia com o apoio técnico do Departamento

de Informática do Sistema Único de Saúde (Datusus) e do Processamento de Dados do Município, o Prodabel⁽⁴⁹⁾. Esse sistema de informações foi idealizado para ser trabalhado desde o nível local, a partir dos serviços que atendem os casos suspeitos clinicamente. O Sinan tem por objetivo facilitar a formulação e a avaliação das políticas, planos e programas de saúde, subsidiando o processo de tomada de decisões, com vistas a contribuir para a melhoria da situação de saúde da população⁽⁴⁸⁾.

Suas atribuições incluem coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo sistema de vigilância epidemiológica, fornecendo informações para análise do perfil de morbidade da população nas três esferas do governo. É alimentado pela notificação e investigação de casos e agravos que constam da lista atualizada de doenças de notificação compulsória em território nacional, em vigor atualmente por meio de portaria ministerial, facultando a estados e municípios incluírem agravos importantes em nível local. Atualmente, contém dados que constituem a fonte oficial de casos e deve se enfatizar que é exatamente utilizando estas informações que o sistema de saúde e a vigilância fazem suas análises⁽⁴⁸⁾.

A possibilidade de subregistro no Sinan tem diminuído ao longo dos anos, o que pode significar uma melhora na organização e eficiência dos serviços de saúde, porém o registro incompleto e inadequado ainda é observado, principalmente, nos casos de menor gravidade⁽⁵⁰⁾.

Os sistemas de informações são essenciais para a modernização dos serviços de saúde, mesmo reconhecendo a quantidade de casos subnotificados. A vigilância trabalha com o pressuposto que os dados notificados forneçam informações sobre dengue em paralelo à realidade vivida pela população⁽⁴⁴⁾.

A utilização efetiva do Sinan possibilita a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população; podendo fornecer subsídios para explicações causais dos agravos, como a dengue, além de indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas⁽⁴⁸⁾.

As avaliações dos sistemas de vigilância evidenciam os seus detalhes, detectando pontos problemáticos e de perspectivas para a formulação de propostas de intervenção para o contínuo aperfeiçoamento da própria vigilância. No Brasil, a vigilância ocorre de forma padronizada e descentralizada em todos os municípios do país⁽³¹⁾.

As funções principais de um sistema integrado de vigilância são a detecção, notificação, investigação, confirmação, análise, interpretação e resposta. O controle da doença é

politicamente mais importante que a prevenção e, para que isto ocorra, a vigilância deve ser adequada⁽²²⁾.

A coleta e registro de história, evolução clínica, exames laboratoriais contribui para melhoria na sobrevivência de pacientes com dengue e para a qualificação das informações que possibilitem análises relevantes para o melhor enfrentamento desse agravo em populações humanas⁽²¹⁾. O detalhamento dos óbitos por dengue em crianças ainda é precário e carente de estudos e publicações pertinentes.

Vacinas

É sabido que a doença por um sorotipo vírus da dengue (DENV) resulta em imunidade de longa duração apenas para esse sorotipo. Para haver proteção contra a doença nos quatro sorotipos DENV, uma vacina contra a dengue deve ser tetravalente. Algumas candidatas à vacina estão agora em avaliação pré-clínica ou clínica (Tabela 1).

O portfólio *Pediatric Dengue Vaccine Initiative* (PDVI) de vacinas de dengue tem trabalhado nos últimos seis anos para unir cientistas, investigadores clínicos, epidemiologistas, economistas, cientistas sociais e especialistas da indústria para acelerar o desenvolvimento de vacinas contra a dengue. Nos últimos seis anos, o PDVI contribuiu para a criação de grupo de estudos na Ásia e nas Américas para verificar a incidência da dengue, a avaliação diagnóstica, a realização de estudos econômicos e ensaios clínicos. Há uma vacina tetravalente de vírus vivos atenuados em estágio avançado (fase III) de pesquisa⁽²³⁾.

Considerações finais

A vulnerabilidade da criança frente ao impacto da dengue impõe a necessidade de estudos e conhecimento do assunto, particularmente na Pediatria. A suspeita clínica deve se seguir à notificação detalhada a fim de se explorar a melhor forma de vigilância e estratégias de combate. A prioridade máxima é o diagnóstico precoce a fim de se evitar

Tabela 1 - Vacinas contra a dengue em desenvolvimento

Técnica	Laboratório
Vacinas recombinantes	IPK/CIGB
	VaxInnate
	ICGEB NHRI
Vacinas de DNA	Inovio Pharmaceuticals
	Kobe University
	CDC NMRC
Vacinas de partículas virus-like	Cytos Biotechnology
	ICGEB
	Kobe University
Vacinas de vírus vetoriais	ICGEB
	GenPhar/NMRC
	UNC UTMB
	Themis Bioscience/ Pasteur NMRC
Vacinas de vírus inativados	GSK/WRAIR/Fiocruz
Vacinas de vírus atenuados	Fiocruz

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CIGB: Center for Genetic Engineering and Biotechnology; Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz; GSK: GlaxoSmithKline Biologicals; ICGEB: International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology; IPK: Pedro Kouri Tropical Medicine Institute; NHRI: National Health Research Institutes; NMRC: Naval Medical Research Center; UNC: University of North Carolina at Chapel Hill; UTMB: University of Texas Medical Branch; WRAIR: Walter Reed Army Institute of Research. Fonte: Schmitz et al⁽²³⁾

o agravamento e consequente óbito. É preciso nortear o atendimento na Pediatria e em especial nos lactentes febris, principalmente em zonas endêmicas e de transmissão sustentada, quando excluídas outras possibilidades diagnósticas. A eficiência no combate a essa epidemia, a melhoria na qualidade da assistência aos enfermos e o manejo adequado destes ultrapassam as fronteiras dos consultórios e prontos-socorros, sendo responsabilidade de todos. Há uma carência de informações e publicações em relação à evolução para gravidade e óbitos em crianças.

Referências bibliográficas

- Kouri G, Pelegrino JL, Munster BM, Guzmán MG. Society, economy, inequities and dengue. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59:177-85.
- Tauil PL. Dengue: desafios para o seu controle. *Brasília Med* 2008;45:3-4.
- Barreto FR, Teixeira MG, Costa MC, Carvalho MS, Barreto ML. Spread pattern of first dengue epidemic in the city of Salvador, Brazil. *BMC Public Health* 2008;8:51.
- Gluber DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public

- health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 2002;10:100-3.
- Wilder-Smith A, Gluber DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med Clin North Am* 2008;92:1377-90.
- Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LC, Tan LH et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:846-55.

7. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:200-7.
8. Sheffield PE, Landrihan PJ. Global climate change and children's health: threats and strategies for prevention. *Environ Health Perspect* 2011;119:291-8.
9. Ross TM. Dengue virus. *Clin Lab Med* 2010;30:149-60.
10. Whitehorn J, Farrar J. Dengue. *Br Med Bull* 2010;95:161-73.
11. Rodriguez-Barraquer I, Cordeliro MT, Braga C, Souza WV, Marques ET, Cummings DA. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e935.
12. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue in Brazil: epidemiological situation and contribution to a research agenda. *Estud Av* 2008;22:53-72.
13. Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in Infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59:119-30.
14. Guzmán MG, Vásquez S, Kouri G. Dengue: Where are we today? *Malays J Med Sci* 2009;16:5-12.
15. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Secretaria de vigilância em saúde – Departamento de Vigilância Epidemiológica. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: criança [cited 2011 Apr 16]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/web_dengue_crian_25_01.pdf
16. Gibbons RV. Dengue conundrums. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 (Suppl 1):S36-9.
17. Kouri G, Guzmán MG, Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ* 1986;20:24-30.
18. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solorzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:128-35.
19. Hoyos Rivera A, Pérez Rodríguez A. Updating in the epidemiological and clinical aspects of dengue. *Rev Cub Salud Pública* 2010;36:149-64.
20. Osanal CH, Rosa AP, Tang AT, Amaral RS, Passos AD, Tauli PL. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1983;25:53-4.
21. Nogueira RM, Araújo JM, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1966-2006. *Rev Panam Salud Pública* 2007;22:358-63.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Informe Epidemiológico da dengue: análise de situação e tendências. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
23. Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009;25 (Suppl 1):S7-18.
24. Ferreira BJ, Souza MF, Soares Filho AM, Carvalho AA. The historical evolution of dengue prevention and control programs in Brazil. *Cienc Saude Coletiva* 2009;14:961-72.
25. Ujvari SC. The history of the dissemination of microorganisms. *Estud Av* 2008;22:171-82.
26. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;370:1644-52.
27. Donalizio MR, Glasser CM. Entomological surveillance and control of dengue fever vectors. *Rev Bras Epidemiol* 2002;5:259-72.
28. Ramos EF. Blood banking and dengue fever. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30:61-9.
29. Britton S, van den Hurk AF, Simmons RJ, Pyke AT, Northill JA, McCarthy J et al. Laboratory-acquired dengue virus infection: a case report. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1324.
30. Figueiredo LT. Viral hemorrhagic fevers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39:203-10.
31. Hubert B, Halstead SB. Dengue 1 virus and dengue hemorrhagic fever, French Polynesia, 2001. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1265-70.
32. Kumaria R. Correlation of disease spectrum among four dengue serotypes: a five years hospital based study from India. *Braz J Infect Dis* 2010;14:141-5.
33. Halstead SB. Antibodies determine virulence in dengue. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1171 (Suppl 1):S48-56.
34. Palacios Serrano H, Vargas Caballero ME, Aguirre Portuondo TM. Dengue hemorrágico en dengue primario. *Rev Cubana Med Trop* 2001;53:59-62.
35. Martínez Torres E. Dengue. *Estud Av* 2008;22:33-52.
36. Gurugama P, Garg P, Perera J, Wijewickrama A, Geneviratne SL. Dengue viral infections. *Indian J Dermatol* 2010;55:68-78.
37. Soares CN, Cabral-Castro M, Oliveira C, Faria LC, Pereira JM, Freitas MR et al. Oligosymptomatic dengue infection: a potential cause of Guillain Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:234-7.
38. Kulikarni MJ, Sarathi V, Bhalla V, Shivpuri D, Acharya U. Clinico-epidemiological profile of children hospitalized with dengue. *Indian J Pediatr* 2010;77:1103-7.
39. Firmida MC. Derrame Pleural na Criança com Dengue. *Acta Scientiae Medica, On line* [Internet]. 2008;1:35-43 [cited 2012 Mar 04]. Available from: http://www.actascientiae medica.com/Artigos/PDF/1-2008/Clinica_Monica_Firmida_et_al.pdf
40. Campagna DS, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:354-8.
41. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83 (Suppl 2):S22-35.
42. Ferreira ML, Cavalcanti CG, Coelho CA, Mesquita SD. Neurological manifestations of dengue; study of 41 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:488-93.
43. Seravali MR, Santos AH, Costa CE, Rangel DT, Valentim LF, Gonçalves RM. Spontaneous splenic rupture due to dengue fever: report of two cases. *Braz J Infect Dis* 2008;12:538-40.
44. Toledo AL, Escosteguy CC, Medronho RA, Andrade FC. Reliability of the final dengue diagnosis in the epidemic occurring in Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *Cad Saude Publica* 2006;22:933-40.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de Investigação de óbitos por dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
46. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002;324:1563-6.
47. Allen MM, Kaptein SJ, De Burghgraeve T, Balzarini J, Neyts J, Schols D. Antiviral activity of carbohydrate-binding agents and the role of DC-SIGN in dengue virus infection. *Virology* 2009;387:67-75.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. [Série A. Normas e Manuais Técnicos]. 7th ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
49. Roriz-Cruz M, Sprinz E, Rossel I, Goldani L, Teixeira MG. Dengue and primary care: a tale of two cities. *Bull World Health Organ* 2010;88:244-5.
50. Duarte HH, França EB. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2006;40:134-42.
51. Moraes GH, Duarte EC. Reliability of dengue mortality data in two national health information systems, Brazil, 2000-2005. *Cad Saude Publica* 2009;25:2354-64.
52. Beatty ME, Stone A, Fitzsimons DW, Hanna JN, Lam SK, Vong S et al. Best practices in dengue surveillance: a report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e890.
53. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, Hombach J. Next generation dengue vaccines: a review of candidates in preclinical development. *Vaccine* 2011;29:7276-84.

Anexo 2: Artigo 2

Título: CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF SEVERE DENGUE IN CHILDREN

Autores: Solomar Martins Marques, MD, Paulo Sérgio Sucasas da Costa MD*, Adriana Helena de Matos Abe*, Ruth Minamisawa*, Fabiola Souza Fiaccadori*, Menira Borges Dias e Souza*, Divina das Dores de Paula Cardoso**

Revista: The Pediatric Infectious Disease Journal (Brief report a ser submetido)

CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF SEVERE DENGUE IN CHILDREN

Solomar Martins Marques, MD, Paulo Sérgio Sucasas da Costa MD*, Adriana Helena de Matos Abe*, Ruth Minamisawa*, Fabiola Souza Fiaccadori*, Menira Borges Dias e Souza*, Divina das Dores de Paula Cardoso**

* Federal University of Goiás, Brazil.

Abstract:

To determine clinical and laboratory predictors of severity in 3,359 laboratory confirmed cases in children under 15 years old from 2001 to 2011 in Central Brazil. We investigated the main clinical and laboratory signs of dengue. Epistaxis, petechiae, a positive tourniquet test, gastrointestinal bleeding, abdominal pain, hypotension, thrombocytopenia and hemoconcentration were associated with severe forms of dengue in children.

Key Words: dengue, dengue hemorrhagic fever. infants, children.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Solomar Martins Marques, Department of Pediatrics, Federal University of Goiás. Rua 235 esq. com 5^a Avenida. s/n Setor Universitário. ZIP: 74605-020 Goiânia - Goiás - Brazil

E-mail: solomar14@hotmail.com

INTRODUCTION

Dengue virus is a major public health concern across the globe and 2.5 million people are living in areas affected by dengue fever. Since 2007, Brazil has been responsible for over 70% of dengue cases in the Americas and is the country with the highest number of cases worldwide. There was an unexpected increase in the incidence of more severe forms of the disease in people under 15 years of age, particularly during the period between 2007 and 2009, when a migration of severe cases to children was observed¹.

Clinical and epidemiological data on early identification of severe cases of dengue in children are still scarce. This knowledge will improve appropriate clinical management of these high-risk patients².

We aimed to identify some relevant clinical and laboratory aspects of dengue in children related to evolution to more severe cases by reviewing

notified laboratory-confirmed dengue cases in children in Central Brazil over a period of 11 years.

PATIENTS AND METHODS

This was a retrospective case-control, population-based study, approved by the Ethics Committee on Human and Animal Research of the Clinical Hospital, Federal University of Goias, Brazil (protocol 073/2010). It included patients younger than 15 years of age living in Goiania, capital of Goias, Central Brazil. All patients had laboratory-confirmed dengue between January 2001 and December 2011. Secondary databases from the Information System for Notifiable Diseases, Ministry of Health, Brazil were used. Case patients were those with dengue hemorrhagic fever (DHF) or dengue with complications. Controls were patients classified as having classic dengue. Independent variables were clinical signs and symptoms (fever, diarrhea, rash, headache, arthralgia, nausea, body or abdominal pain, hypotension, epistaxis, gastrointestinal bleeding and petechiae) and laboratory (WBC, hemoconcentration, thrombocytopenia, tourniquet test) data. Data were analyzed using SPSS (IBM SPSS Statistics 20.0). Statistical analysis followed these steps : i) distribution of frequencies, ii) univariate analysis, and iii) multivariate analysis controlling for potential confounding factors using logistic regression to calculate the adjusted odds ratios. Statistical significance was set at a p value <0.05.

RESULTS

A total of 3,359 patients with serologically confirmed dengue were selected for this study (1.8% of 186,961 total cases and 17.8% of 18,826 cases of patients under 15 years old notified in the period). There were no statistical differences in gender (OR 1.05; CI95% 0.84-1.31) or age (X^2 for trend = 2.87; $p = 0.09$) between cases and controls. There was an increasing temporal tendency of severity in children over the period of the study (X^2 for trend = 19.03; $p < 0.01$).

Logistic regression analysis was adjusted for rash, age, nausea, diarrhea and abdominal pain (using the Forward LR model). For choice of model, the Hosmer-Limeshow goodness-of-fit test was used. Markers associated with clinical severity that remained in the model were epistaxis, petechiae, gastrointestinal bleeding, abdominal pain and hypotension. Hemoconcentration, low platelet count and tourniquet test were associated with severe cases (Table 1).

DISCUSSION

In Brazil as a whole, pediatric dengue has had growing clinical and epidemiological importance in the last two decades, with increases in severity in recent years. Signs and symptoms which predict gravity need to be investigated constantly. It is known that children face a higher risk of severe dengue and therefore require greater care to meet the challenges of early diagnosis and proper treatment³. Some studies suggest an increased risk of dengue hemorrhagic fever in infants⁴.

In univariate analysis, diarrhea was related to severity, but no association remained after logistic regression. Diarrhea affected 6.0% of the patients and represents a clinically important differential diagnosis of other causes of acute diarrhea, which is commonly seen in pediatric patients⁵.

Myalgia and headache are of limited use in younger children and infants, since the understanding and cooperation of the child are needed. Children older than two years old are able to provide more accurate information⁶.

Spontaneous hemorrhagic phenomena are particularly important in dengue and deserve special attention. In the pediatric population, epistaxis is relatively common and can occur due to several factors⁵, such as trauma or digital manipulation, upper respiratory infections and foreign bodies. This study showed an association between epistaxis and severity. Another hemorrhagic phenomenon associated with DHF or dengue with complications in this research was the presence of petechiae. A careful physical examination is needed to detect them, especially in oral and ocular mucosa and in the black population⁶.

In this study as well as others, gastrointestinal bleeding was strongly associated with severe cases⁷.

Undoubtedly an alarm signal, abdominal pain was importantly associated with gravity here, reinforcing its clinical value. Currently, the accepted hypothesis is that abdominal pain is a reflex of a significant amount of liquid which has spilled into the pararenal and perirenal regions, with irritation of the retroperitoneal nerve plexus⁸.

Hypotension is a hallmark of dengue in clinical findings and prognosis⁹. This study found a strong association between hypotension and severity. However, it was not assessed in all cases and controls (data not shown), reinforcing the possibility that hypotension is not routinely checked in all patients with suspicion of dengue.

In Brazil, a complete blood count is obligatory in patients under 15 years of age with suspicion of dengue. The mean platelet count in the cases was lower than in the controls. Also, in this study, thrombocytopenia and hemoconcentration were strongly associated with severity, as reported elsewhere^{2,10}.

Although data were collected from notification forms without the possibility of calibrating all health professionals involved, this is one of the larger dengue studies in a pediatric population.

Conclusions

Clinical signs of hemorrhagic dysfunction (epistaxis, petechiae, a positive tourniquet test or gastrointestinal bleeding), abdominal pain and hypotension, and nonspecific laboratory markers (thrombocytopenia or hemoconcentration) were associated with severe forms of dengue. This study highlights the importance of valuing classic and alert signs as diagnostic and prognostic markers of dengue. Thus, a thorough clinical evaluation and a complete blood count are strongly suggested in all cases of dengue in the pediatric population.

REFERENCES

1. PAHO/WHO. Number of reported cases of dengue and severe dengue (sd) in the Americas, by country: figures for 2012 (to week noted by each country). [Organización Panamericana de la Salud web site]. Available at: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481. Accessed March 20, 2013.
2. Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e769.
3. Morens DM. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:635-636.
4. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370:1644-1652.
5. Rodrigues MB, Freire HB, Correa PR, et al. Is it possible to identify dengue in children on the basis of Ministry of Health criteria for suspected dengue cases? *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:209-215.
6. Biswas HH, Ortega O, Gordon A, et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1562.
7. Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study. II. Clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1520.

8. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:S22-S35.
9. Cavalcanti LP, Coelho IC, Vilar DC, et al. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:355-358.
10. Falconar AK, Romero-Vivas CM. Simple prognostic criteria can definitively identify patients who develop severe versus non-severe dengue disease, or have other febrile illnesses. *J Clin Med Res*. 2012;4:33-44.

Table 1. Clinical data and laboratory markers associated with severity of dengue in children under 15 years old.

Variable	p	OR (95% CI)
*Clinical data:		
Epistaxis	<0.01	2.73 (1.52 – 4.89)
Petechiae	<0.01	3.79 (2.21 – 6.47)
Gastrointestinal bleeding	<0.01	23.17 (4.36 – 123.14)
Abdominal pain	<0.01	3.56 (2.19 – 5.78)
Hypotension	<0.01	3.82 (1.69 – 8.62)
†Laboratory data:		
Tourniquet test	<0.01	4.70 (3.60 – 6.11)
Platelet count <150,000	<0.01	14.36 (11.43 – 18.08)
Hemoconcentration	0.03	7.18 (5.50 – 9.37)

* Forward LR model and Hosmer-Limeshow goodness-of-fit test.

† Univariate analysis

OR: Odds ratio; 95%CI: 95% Confidence interval

Anexo3: Fichas de investigação de Dengue

República Federativa do Brasil
 Ministério da Saúde

SINAN
 SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE

Nº

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual		2 Data da Notificação				
	3 Município de Notificação		Código (IBGE)				
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código				
	5 Agravado DENGUE		Código (CID 10) A 9 0	6 Data dos Primeiros Sintomas			
Dados do Caso	7 Nome do Paciente		8 Data de Nascimento				
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Deixada 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Elementar 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6-Não se aplica 9-Ignorado			
	13 Número do Cartão SUS		14 Nome da mãe				
	15 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	16 Número			
Dados de Residência	17 Complemento (apto., casa, ...)		18 Ponto de Referência		19 UF		
	20 Município de Residência		Código (IBGE)	Distrito			
	21 Bairro		Código (IBGE)	22 CEP			
	23 (DDD) Telefone		24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado		25 País (se residente fora do Brasil)	Código	
	Dados Complementares do Caso						
	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica				
Antecedentes Epidemiológicos	28 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de 15 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)						
	Data	Município	UF	País			
29 Teve Dengue Antes? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		30 Caso Sim Ano	31 Vacinado Contra Febre Amarela? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		32 Data da Última Dose		
Dados Clínicos	Sinais e Sintomas						
	33 Febre 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		34 Data de Início da Febre	35 Duração da Febre em Dias	36 Prova do Laço 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada		
	37 Outros Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Cefaléia	Dor Retro-Obitária	Mialgia	Artralgia	Diarreia
	38 Manifestações Hemorrágicas Espontâneas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Exantema	Prostração	Náuseas/Vômitos	Outros:	
	39 Derrame Cavitário 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Ascite	Derrame Pleural	Derrame Pericárdico		
40 Sinais de Alerta e/ou Gravidade 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Dor Abdominal Intensa	Hipotensão Arterial/Postural	Manifestações Neurológicas			
41 Data do Choque ou Hipotensão		Hepatomegalia Dolorosa	Choque Hipovolêmico	Insuficiência Hepática			
		Miocardite	Outros:				

Dengue

CENEPI 02.4 30/05/01

Atendimento	42 Ocorreu Hospitalização? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		43 Data da Internação		44 UF		45 Município do Hospital	
	46 Nome do Hospital						47 (DDD) Telefone	
	48 Endereço do Hospital							
Dados de Laboratório	49 Data da Coleta		50 Hematócrito (maior) %		51 Data da Coleta		52 Plaquetas (maior) mm ³	
	53 Data da Coleta		54 Hematócrito (menor) %		55 Data da Coleta		56 Plaquetas (menor) mm ³	
	Sorologia							
	57 Data da Coleta (1ª Amostra)		58 Data da Coleta (2ª Amostra)		59 Resultado			
	60 Data do Resultado (1ª Amostra)		61 Data do Resultado (2ª Amostra)		1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		IgM IgG S1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	62 Colheu Material 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não 9 - Ignorado		63 Tipo de Material 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		Soro 1ª Amostra Soro 2ª Amostra Tecidos		64 Resultado 1 - Sorotipo 1 2 - Sorotipo 2 3 - Sorotipo 3 4 - Sorotipo 4 5 - Não Detectado	
	Patologia							
	65 Histopatologia 1 - Compatível 2 - Negativo 3 - Não Realizado				66 Imunohistoquímica 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado			
	PCR				Outro			
	67 Tipo de Amostra 1 - Soro 2 - Tecidos		68 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo		69 Tipo de Amostra 1 - Soro 2 - Tecidos Téc. Utilizada		70 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo	
Conclusão	71 Classificação Final 1 - Dengue Clássico 4 - Síndrome do Choque de Dengue 2 - Dengue com Complicações 5 - Descartado 3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD				72 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Vínculo-Epidemiológico			
	73 No Caso de FHD Especificar 1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Grau III 4 - Grau IV							
	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)							
	74 UF		75 País		76 Município		77 Bairro	
	78 Distrito				79 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
Investigador	80 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado				81 Data do Óbito		82 Data do Encerramento	
	83 Município/Unidade de Saúde						84 Cód. da Unid. de Saúde	
85 Nome				86 Função		87 Assinatura		

Observações:


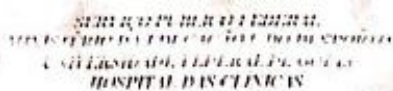

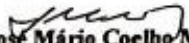
Dengue

CENEPI 02.4 30/05/01

CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de *Aedes aegypti* nos últimos quinze dias.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2	Agravado/doença		DENGUE	
	3	Código (CID10)		A 90	
	4	UF	5	Município de Notificação	
Notificação Individual	6	Código (IBGE)			
	7	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	
	8	Data da Notificação			
	9	Data dos Primeiros Sintomas			
Dados de Residência	10	Nome do Paciente		8	
	11	Data de Nascimento			
	12	Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado		11 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade gestacional ignorada 5-Não 6-Não se aplica 7-Ignorado	
	13	Raça/Cor		1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 6-Ignorado	
Dados de Residência	14	Escolaridade		1-1ª a 4ª série incompleta do EF (artigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (artigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (artigo primário ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (artigo primário ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (artigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (artigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10-Não se aplica	
	15	Número do Cartão BUS		16 Nome da mãe	
	17	UF	18	Município de Residência	
	19	Código (IBGE)		20 Distrito	
	21	Bairro		22 Logradouro (rua, avenida,...)	
	23	Número		24 Complemento (apto., casa, ...)	
	25	Geo campo 1		26 Geo campo 2	
	27	Ponto de Referência		28 CEP	
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)	29	(DDD) Telefone		30 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	
	31	País (se residente fora do Brasil)			
	32	Data da Investigação		33 Ocupação	
	34	Data da Coleta		35 Resultado	
Dados laboratoriais	36	Resultado		37 Isolamento Viral	
	38	Data da Coleta		39 Resultado	
	40	Resultado		41 Sorotipo	
	42	Resultado		43 Sorotipo	
Conclusão	44	Resultado		45 Sorotipo	
	46	Resultado		47 Sorotipo	
	48	Resultado		49 Sorotipo	
	50	Resultado		51 Sorotipo	
Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.					
Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)					
52	O caso é autóctone do município de residência?		53	UF	54
55	1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		56	País	
57	Município		58	Código (IBGE)	
59	Distrito		60	Bairro	
61	Doença Relacionada ao Trabalho		62	Evolução do Caso	
63	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		64	1-Cura 2- Óbito por dengue 3- Óbito por outras causas 9- Ignorado	
65	Data do Óbito		66	Data do Encerramento	

Anexo 4: Parecer do Comitê de Ética

		
PROTOCOLO CEP/HC/UFG N° 073/2010		Em, 10/06/2010
INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: <u><i>Dra. Adriana Helena de Matos Abe</i></u>		
ORIENTADOR: <u><i>Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa</i></u>		
PESQUISADOR PARTICIPANTE: <u><i>Dr. Solomar Martins Marques</i></u>		
TÍTULO: <u><i>"Marcadores clínicos e laboratoriais de diagnóstico e gravidade da infecção pelo vírus da dengue em menores de 15 anos no município de Goiânia"</i></u>		
Área Temática: <u><i>Grupo III</i></u>		
Local de realização: <u><i>Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Diretoria de Vigilância em Saúde, Departamento de Epidemiologia, Sala de Situação CIEVS Dengue.</i></u>		
<p>Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás analisou e aproveu o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.</p>		
<p>Informamos que não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.</p>		
<p>Após início do estudo, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).</p>		
<p>O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (<i>Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13</i>)</p>		
 Farm. José Mário Coelho Moraes Coordenador do CEP/HC/UFG		
<small>AVENIDA N.º SETENTENOVE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74.605-050 - FONE: 3269.8338 - FAX: 3269.8426</small>		

Anexo 5: Cartão de acompanhamento ambulatorial - Dengue

ANEXO A – Cartão Dengue

Procure a Unidade de Saúde mais próxima de sua residência ou a Unidade de Referência indicada em seu cartão caso aparea um ou mais dos seguintes SINAIS DE ALERTA:

- Diminuição repentina da febre
- Dor muito forte na barriga
- Sangramento de nariz, boca ou outros tipos de hemorragias
- Tontura quando muda de posição (deitar/levantar)
- Diminuição do volume da urina
- Vômitos frequentes ou com sangue
- Dificuldade de respirar
- Agitação ou muita sonolência
- suor frio
- Pontos ou manchas vermelhas ou rosas na pele


Recomendações:

- Tomar muito líquido: água, suco de frutas, soro caseiro, sopas, leite, chá e água de coco.
- Permanecer em repouso.
- As mulheres com dengue devem continuar a amamentação.

Soro caseiro

Sal de cozinha	_____	1 colher (café)
Açúcar	_____	2 colheres (sopa)
Água potável	_____	1 litro

Unidade de Referência _____



CARTÃO DO USUÁRIO
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL – DENGUE

Nome completo: _____

Nome da mãe: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Unidade de Saúde _____

Apresente este cartão sempre que retornar à Unidade de Saúde

Data do início dos sintomas ____/____/____

Notificação Sim Não

1.ª Coleta de Exames

Hematócrito em ____/____ Resultado: _____%

Plaquetas em ____/____ Resultado: _____,000 mm³

Sorologia em ____/____ Resultado: _____

Controle de Sinais Vitais

	1.º dia	2.º dia	3.º dia	4.º dia	5.º dia	6.º dia	7.º dia
PA mmHg (máx./mín)							
PA mmHg (méd)							
Temp. Axilar °C							

2.ª Coleta de Exames

Hematócrito em ____/____ Resultado: _____%

Plaquetas em ____/____ Resultado: _____,000 mm³

Sorologia em ____/____ Resultado: _____

3.ª Coleta de Exames

Hematócrito em ____/____ Resultado: _____%

Plaquetas em ____/____ Resultado: _____,000 mm³

Sorologia em ____/____ Resultado: _____

Informações complementares