

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

ADRIANA HELENA DE MATOS ABE

**“MARCADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO E
GRAVIDADE DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE EM MENORES DE 15
ANOS NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA”**

Goiânia
2011

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

ADRIANA HELENA DE MATOS ABE

**“MARCADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO E
GRAVIDADE DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA DENGUE EM MENORES DE 15
ANOS NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA”**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Goiânia

2011

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

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno(a) : **Adriana Helena de Matos Abe**

Orientador(a) : **Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa**

MEMBROS:

- 1. Profa. Dra. Cáritas Marquez Franco**
- 2. Profa. Dra. Alessandra Vitorino Naghettini**

Suplente:

- 3. Profa. Dra. Maria Ivone O. Pinto Vilela**

Data: **30/03/2011**

*Dedico este trabalho aos meus pais **Onofre de Matos e Nadir Rodrigues de Matos**, que sempre valorizaram meus sonhos e lutaram por minhas vitórias; nunca me faltaram o amor, os sorrisos, a paz do meu lar. Obrigada por tudo.*

AGRADECIMENTOS

*A **Deus**, que tem me concedido muito mais do que eu sonhei e desejei, que me faz triunfar e superar o cansaço, que me faz ir além dos limites e limitações. Pela unção de conquista, ousadia e vitória. A Ele sejam a honra e a glória para sempre.*

*Ao meu orientador **Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa** pela confiança, transmissão de saber e ajuda em tudo, muito obrigada.*

*À **Faculdade de Medicina, UFG**, berço da minha formação, minha casa, local de lutas e vitórias, oportunidades e esperança.*

*À Coordenação do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, em especial ao **Prof. Dr. Paulo César Brandão da Veiga Jardim** cujos esforços contribuem na excelência deste serviço.*

*Aos brilhantes Mestres do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da UFG, cujo ensino descortinou um mundo brilhante e maravilhoso, do qual agora, também pertenço. Em especial, **Dra. Maria Alves, Dra. Luciane Sucasas, Dra. Nilce Maria e Dra. Rita** que iluminou-me na reta final.*

*À Banca de Qualificação, **Dr. Marco Tulio García-Zapata, Dra. Cáritas Marquez Franco e Dra. Maria Ivone O. Pinto Vilela**, na correção rigorosa e construtiva de todo esforço empenhado.*

*À **Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia**, Diretoria de Vigilância em Saúde, Departamento de Epidemiologia, Sala de Situação CIEVS Dengue pela ajuda e esclarecimentos, além da preciosa disponibilização do Banco de Dados.*

*Ao meu esposo **Yrorrito**, cúmplice em sonhos e realizações, pelo incentivo, empenho e preciosa colaboração em todos os momentos desta caminhada, meu amor e meu carinho.*

Aos meus filhos: **Sarah**, a sábia corajosa, **Guilherme**, o gentil inteligente, **Jônathas**, o amoroso companheiro e **Rafael**, o brilhante vencedor. Filhos amorosos e compreensivos, colaboradores em todo processo do meu mestrado.

Às minhas irmãs **Luciana e Renata** e ao meu irmão **Fernando**, companheiros em amor, que me fazem prosseguir porque acreditam em mim.

À minha avó **Benedita Barbosa** e ao meu **Pastor Raimundo Marcelo** e minha grande amiga e irmã **Rosália Araújo**, cujas orações têm me fortalecido.

À **Dra. Maria Selma Neves da Costa**, profissional singular, pelo incentivo por palavras e exemplo de vida.

Ao amigo querido **Solomar Martins Marques** pela grandeza em repartir comigo seus conhecimentos, muito obrigada.

À **Valdecina Quirino** pela paciência e inestimável apoio desde o momento da inscrição à seleção do mestrado aos meses finais.

À **Marina** do Depto de vigilância do Hospital das Clínicas que sempre me trouxe as notificações e bastidores das mesmas.

Aos colegas do Hospital Materno Infantil pelo suporte nas longas noites de plantão, especialmente às incríveis pediatras **Maria Terezinha** e **Maria Elisa** cujo testemunho de dedicação e amor à pediatria levarei para sempre.

Ao **Hospital Materno Infantil** e **Hospital das Clínicas** por me proporcionarem a vivência prática da medicina, onde posso ensinar a arte do atendimento e assistência, ao pequeno enfermo e suas mães, aos futuros médicos e pediatras.

À **criança** objeto do meu amor e da minha dedicação, sem a qual minha profissão não existiria e meus sonhos não se realizariam, obrigada minhas crianças, isto é por vocês.

“Porque o Dengue não se esconde. Ele sempre aparece de forma explosiva. Pode demorar para ser reconhecido, mas é uma doença estranha, que aparece em surtos, sempre com número grande de casos.”

(Dr. Pedro Luís Tauil em 30 de abril de 1986).

SUMÁRIO

Dedicatória	IV
Agradecimentos	V
Epígrafe	VII
Sumário	VIII
Tabelas, figuras e anexos	XI
Símbolos, siglas e abreviaturas	XII
Resumo	XV
Abstract	XVI
1- Introdução	17
1.1- Histórico e Epidemiologia da Dengue.....	20
1.1.1- Evolução Histórica e Epidemiologia no Brasil.....	22
1.1.2- Ações e Políticas de Controle.....	24
1.1.3- Situação em Goiás.....	27
1.1.4- O vírus da Dengue.....	27
1.1.5- O vetor da Dengue.....	29
1.2- Transmissão.....	31

1.2.1- Patogênese	32
1.2.2- Manifestações Clínicas	34
1.3- Classificação	36
1.3.1- Caso Descartado	38
1.3.2- Classificação Final e encerramento do caso	38
1.3.3- Nova classificação clínica de Dengue pela OMS	38
1.3.4- Diagnóstico Diferencial	40
1.3.5- Diagnóstico Laboratorial	40
1.3.6- Confirmação Laboratorial	43
1.4- Informação	44
1.4.1- Sistema de Informação dos Agravos de Notificações	46
1.4.2- Vigilância	49
1.5- Relevância	50
2- Objetivos	51
2.1- Objetivo Geral	51
2.2- Objetivos Específicos	51
3- Métodos	52
3.1- Local do Estudo	52

3.2- Coleta de Dados.....	53
3.2.1- Critérios de Inclusão.....	53
3.2.2- Critérios de Exclusão.....	53
3.2.3- Análise dos Dados.....	54
4- Publicações.....	55
Artigo 1: Dengue em Crianças, da Notificação ao Óbito.....	55
Artigo 2: Marcadores clínicos e laboratoriais de gravidade da Dengue em Crianças...	55
5- Conclusões.....	70
6- Considerações Finais.....	71
Referências Bibliográficas.....	72
Anexos.....	90

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Figura 1: Mapa atual do Risco Dengue no Brasil 2011	26
Figura 2: Nova Classificação Clínica da Dengue OMS 2009.....	39
Figura 3: Fluxograma do Sistema de Informação	48
Tabela 1: Avaliação da classificação final de Dengue em menores de 15 anos em Goiânia, Goiás em relação aos marcadores sociais.....	67
Tabela 2: Avaliação da classificação final de Dengue em menores de 15 anos em Goiânia, Goiás em relação aos Marcadores Clínicos.....	68
Tabela 3: Avaliação dos marcadores clínicos da Dengue em menores de 15 anos em Goiânia, Goiás em relação aos Sorotipos virais identificados.....	69
Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética.....	00
Anexo 2: Normas de publicação dos respectivos periódicos.....	00
Anexo 3: Fichas de Notificação individual para Dengue.....	00
Anexo 4: Dicionário de Dados Sinan Windows e Sinan net.....	00
Anexo 5 – Protocolo de Investigação de óbitos.....	00
Anexo 6 – Fluxograma dos Resultados Iniciais.....	00

SÍMBOLOS SIGLAS E ABREVIATURAS

ARBOVIROSE	Virose transmitida por artrópode
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
Cm	Centímetros
DC	Dengue Clássica
DCC	Dengue com Complicações
DEN 1	Vírus 1 da Dengue
DEN 2	Vírus 2 da Dengue
DEN 3	Vírus 3 da Dengue
DEN 4	Vírus 4 da Dengue
DVS	Divisão de Vigilância em Saúde
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> Ensaio imunoenzimático
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
FUNASA	Fundação Nacional da Saúde
GM	Gabinete Ministerial
HC	Hospital das Clínicas

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IEC – PA	Instituto Evandro Chagas Pará
IgA	Imunoglobulina da Classe A
IgG	Imunoglobulina da Classe G
IgM	Imunoglobulina da Classe M
LACEN	Laboratório Central
mm ³	milímetros cúbicos
MS	Ministério da Saúde
NS1	<i>Non-structural protein 1</i> Proteína não-estrutural 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> Ácido Ribonucleico
RT – PCR	<i>Reverse transcription of polymerase chain reation</i> Transcrição reversa da reação em cadeia pela polimerase
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SINAN	Sistema de Informação dos Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde

SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UFG	Universidade Federal de Goiás
VHS	Velocidade de hemossedimentação
WHO	<i>World Health Organization</i>
%	Porcentagem

RESUMO

Introdução: A dengue é a doença emergente e reemergente mais importante em morbidade e mortalidade na atualidade. Dentre os acometidos 2,5% morrem, e é crescente o número de óbitos em crianças anualmente. Neste grupo, em particular, o diagnóstico precoce é mais difícil. **Objetivos:** Identificar os marcadores clínicos e laboratoriais de diagnóstico e gravidade da infecção pelo vírus dengue nos casos notificados no período de 2001 a 2009 em menores de 15 anos residentes no município de Goiânia, confirmados laboratorialmente, descrever dados sócio demográficos, prova do laço e internações realizadas. **Metodologia:** Foi utilizado o Banco de Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia para um estudo retrospectivo, descritivo, exploratório de análise quantitativa, utilizando o teste de significância estatística t-student, com nível de significância de 5% e análise estatística final no programa spss 17.0. **Resultados:** No período de 2001 a 2009 foram notificados no município de Goiânia, 124.794 casos de Dengue, destes 113.744 (91%), referentes a moradores da capital. Dentre os menores de 15 anos notificados neste período, 22.278 eram residentes da Goiânia. A prova do laço foi realizada em 7.428 (33,34%) destas crianças, 1.415 (6,36%) informaram não ter realizado este exame. 13.435 (60,30%), tinham este campo em branco e 1.222 (16,45%) foram descritas como positiva. Foram documentadas 1.043 internações de crianças neste período. A confirmação laboratorial ocorreu em 10.756 casos. Como classificação final encontrou-se 77% de Dengue Clássica, 7,4% de Dengue com Complicações, 0,4% de Febre Hemorrágica da Dengue e 0,14% de óbitos, 15% não foram classificados. Dentre os marcadores laboratoriais encontrados foram registrados 1.209 casos com IgM positiva, DEN 1 em 108 casos, DEN 2 em 14 casos e DEN 3 em 67 casos, Histopatologia citada positiva em 4 casos; o hematócrito variou entre 21% a 81%, dentre os marcadores sócio demográficos a raça/etnia mais assinalada nesta população foi a branca, crianças maiores de 11 anos foram mais atingidas e alunos do ensino fundamental completo. Os marcadores clínicos mais reportados foram febre, cefaléia, mialgia, prostração; dentre as manifestações hemorrágicas: petéquias e epistaxe; como sinais de extravasamento vascular, ascite, derrame pleural e pericárdico; sinal de alerta relatado com maior frequência foi dor abdominal; as complicações de gravidade como miocardite, choque e manifestações neurológicas foram reportadas dentre outras. DEN 2 foi responsável pelo maior número de sintomas graves. **Conclusões:** Foram identificados marcadores clínicos de diagnóstico e gravidade para Dengue no período estudado. A população infantil apresentou sinais graves de extravasamento vascular e comprometimento neurológico. Apesar da incompletude de alguns dados, a mesma não limitou o estudo, que serve como base para um maior conhecimento sobre a Dengue em crianças nesta região.

Palavras Chaves: Dengue, marcadores, crianças, notificação.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is the most important emerging and reemerging disease in morbidity and mortality today. Among those affected, 2.5% die, and is increasing the number of deaths in children annually. In this group, in particular, early diagnosis is more difficult. **Objectives:** To identify clinical and laboratory markers for diagnosis and severity of dengue infection cases reported in the period 2001 to 2009 in children under 15 years old living in the city of Goiania, laboratory confirmed, describe sociodemographic data, tourniquet test and admissions performed. **Methodology:** Database Information System for disease surveillance of the City Health Department to Goiânia was used to do a retrospective, descriptive, exploratory quantitative analysis, using the test of statistical significance t-student test, with significance level 5% and the final statistical analysis in SPSS 17.0. **Results:** In the period 2001 to 2009 were reported in the city of Goiania, 124,794 cases of dengue, of these 113,744 (91%), referring to residents of the capital. Among those under 15 years reported in this period, 22,278 were residents of Goiania. The tourniquet test was performed in 7428 (33.34%) of these children, 1,415 (6.36%) reported not having performed this test. 13,435 (60.30%), had this spot in blank and 1,222 (16.45%) were described as positive. Were documented 1043 hospitalizations of children in this period. Laboratory confirmation occurred in 10,756 cases. As a final classification was found 77% of Classic Dengue, Dengue with 7.4% of complications, 0.4% of Dengue Hemorrhagic Fever and 0.14% deaths, 15% were not classified. Among the laboratory markers found were registered 1,209 cases with IgM positive cases em108 DEN 1, DEN 2 in 14 cases and DEN 3 in 67 cases, Histopathology was cited positive in 4 cases, the hematocrit ranged from 21% to 81%, among the sociodemographic markers the race / ethnicity most marked in this population was white, children over 11 years were most affected, students complete basic education. The more clinical markers reported were fever, headache, myalgia, prostration; among hemorrhagic manifestations: petechiae and epistaxis; as signs of vascular leakage, ascites, pleural and pericardial effusion; warning sign most frequently reported were abdominal pain; the complications of gravity as myocarditis, shock and neurological manifestations have been reported among others. DEN 2 was the responsible for the highest number of severe symptoms. **Conclusions:** Were identified clinical markers for diagnosis and severity for Dengue in the period studied. The population of children showed severe signs of vascular leakage and neurological impairment. Despite the incompleteness of some data, it did not limit the study, which serves as the basis for a greater knowledge about dengue in children in this region.

Key words: Dengue, markers, children, notification.

1 - INTRODUÇÃO

A Dengue é uma doença infecciosa aguda viral que pode manifestar-se de forma variada e com amplo espectro clínico. Dessa forma, varia de um quadro assintomático ou uma forma febril benigna, Dengue Clássica (DC), até quadros graves de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), Síndrome do Choque da Dengue (SCD) e Dengue com Complicações (DCC) que podem evoluir para cura ou óbito (HALSTEAD, 2007; ROSS, 2010). Sua transmissão ocorre pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes*, globalmente distribuído nas regiões tropicais e subtropicais. É causada por quatro sorotipos virais denominados DEN 1, DEN 2, DEN 3 e DEN 4.

É considerada a Arbovirose humana (*ARthropod BORn VIRUSES*) com maior crescimento no mundo. Ocupa o posto de doença emergente e reemergente mais importante em morbidade e mortalidade na atualidade (KOURI et al. 2007) sem perspectiva de mudança em futuro próximo (SCHATZMAYR, 2001). Segundo estimativas do *Pediatric Dengue Vaccine Initiative* (PDVI, 2009) 55% da população mundial está sob risco de contrair esta enfermidade.

Aproximadamente 3,6 bilhões de pessoas estão expostas ao vetor transmissor com 2.1 milhões de casos de FHD e SCD anualmente, 21.000 óbitos relatados em 124 países afetados de todos os continentes, exceto Antártida. Populações de zonas urbanas e semiurbanas são igualmente atingidas. Calcula-se que a cada ano ocorrem aproximadamente 500.000 hospitalizações por FHD, principalmente entre crianças. Dentre os acometidos por volta de 2,5% morrem. No Brasil a letalidade por Febre Hemorrágica da Dengue atinge até 10% (TAUIL, 2008). A força de transmissão do vírus Dengue é semelhante à de doenças que se propagam por contágio direto (BARRETO et al. 2008).

Vários fatores têm sido apontados como responsáveis pelo ressurgimento e emergência desta epidemia: mudanças climáticas, demográficas e sociais, urbanização e transporte de produtos, complacência sobre as doenças infecciosas e vetores,

vigilância falha, falta de recursos para saúde pública e pesquisas e programas de controle e prevenção ineficientes (BARATA,1997; TAUIL,2001; GLUBER, 2002; LUNA, 2002). O trânsito internacional de pessoas e de viagens aéreas, também colabora com o aumento e dispersão mundial de vírus e vetor e tem preocupado países livres de casos autóctones (WILDER-SMITH e GLUBER, 2008; GAO, NASCI, LIANG, 2010; FRANCO et al. 2010).

A Dengue impõe um ônus social que é 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 (GLUBER,2002; MARTÍNEZ-TORRES, 2008; NASCIMENTO, 2009; SIQUEIRA et al. 2009). A importância de programas de controle é apontada por pesquisadores como adjuvante na diminuição dos custos desta doença (TORRES e CASTRO, 2007).

É válido lembrar que a Dengue não se resolve somente com o tratamento clínico dos enfermos, medidas para seu controle e erradicação são imperativas (SERUFO, 2000). Apesar de existir um avanço significativo com estudos no desenvolvimento de uma vacina eficaz, até o presente momento não dispomos de imunização ou fármacos antivirais específicas para uso (BRICKS, 2004; STEPHENSON, 2005; ROSS, 2010). O combate à doença limita-se ao controle do vetor e suporte sintomático aos doentes (WHITECHORN e FARRAR, 2010).

Sem tratamento adequado as taxas de letalidade podem superar 20% e a ampliação do acesso ao atendimento e atenção médica prestados por profissionais com conhecimentos sobre as formas graves podem reduzir a letalidade a menos de 1%. Reconhecer e conduzir esta moléstia é fundamental para diminuição de óbitos, mesmo em locais com altos índices de infestação vetorial, como informa a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2009).

Nos últimos anos, estudos científicos e dados do Ministério da Saúde (MS) têm alertado para a migração de casos graves da doença para a faixa etária mais jovem, a exemplo do que já ocorre em países asiáticos (SIQUEIRA et al 2005; BRASIL,

2010; AMITA e CHATURVEDI, 2010), com aumento de hospitalizações e óbitos nesta população (ROCHA e TAUIL, 2009). Em 2008, nas epidemias do Rio de Janeiro e Bahia a doença provocou pânico, insegurança e desavenças político-institucionais, com repercussões nacionais e internacionais, particularmente em razão da gravidade com que atingiu a população infantil (BARRETO e TEIXEIRA, 2008).

O diagnóstico da Dengue em crianças persiste ainda como desafiador e na fase inicial é muito difícil. As manifestações clínicas nesta população são muito semelhantes às de outras afecções próprias da faixa etária (BICH CHAU et al. 2010; JAIN e CHATURVED, 2010). Observa-se, entretanto, que até 50% das crianças infectadas são assintomáticas ou oligoassintomáticas (KALAYANORROG, 1997; CUNHA et al. 1997). Importante destacar também que o critério de caso suspeito do MS mostra-se pouco útil e inespecífico principalmente em lactentes e na presença dos sintomas iniciais do quadro viral (RODRIGUES et al. 2005; NOGUEIRA, 2005).

Neste grupo etário existe um risco maior de gravidade na presença de comorbidades como asma, diabetes mellitus, anemia falciforme e na etnia branca (GUZMÁN; VÁZQUEZ; KOURI, 2009; FIGUEIREDO et al. 2010). Estudos têm apontado a FHD basicamente como uma doença que acomete menores de 15 anos (GUZMÁN e KOURI 2002). Em algumas partes do mundo é um problema de saúde pública pediátrica. Na Venezuela a incidência de FHD é maior entre as crianças (MARTÍN et al. 2010). Na Ásia a Dengue atinge predominantemente este grupo e está entre as 10 principais causas de hospitalização e morte (HALSTEAD, 2002). No Brasil o Ministério da Saúde destaca que atualmente, 25% do total de notificações referem-se a pessoas entre 0 e 15 anos e que, à partir de 2006, houve significativo aumento no número de casos graves nesta população (BRASIL/MS, 2011).

O aumento da prevalência de formas graves na população infantil é causador de consequências significativas ao sistema de saúde de uma região. Em Goiás circulam três sorotipos virais DEN 1, 2 e 3 (FERES et al. 2006; LEVI et al. 2007). Estudo realizado em Goiânia detectou a presença de marcadores de infecção primária em menores de 15 anos, revelando assim exposição precoce ao vírus e possível

deslocamento de gravidade para esta população (SIQUEIRA et al. 2004). Ressalta-se que de acordo com a forma clínica que a Dengue se manifeste pode constituir uma verdadeira catástrofe com grande repercussão social e econômica (MARTÍNEZ-TORRES, 1995). 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 (SHEPARD et al. 2011).

Diante destas informações torna-se necessário um estudo dos casos em menores de 15 anos, enfocando os marcadores clínicos e laboratoriais dos dados notificados no Sinan. Caracterizar o perfil deste grupo específico e fornecer escopo para estratégias de atendimento e aperfeiçoamento das ações de vigilância. Utilizar as informações já colhidas para lançar mão delas na tomada de decisões que impliquem em uma assistência de qualidade, mobilização e estruturação da rede de atenção básica e hospitalar.

1.1 – Histórico e Epidemiologia da Dengue

As primeiras epidemias relatadas de Dengue datam de 1779, na ilha de Java na Ásia, África e América do Norte. A ocorrência simultânea de surtos nos três continentes indica que, este vírus e o vetor transmissor estão presentes nos trópicos há mais de 200 anos (BADII et al. 2007). Antes restrita a áreas geograficamente menores, após a Segunda Guerra Mundial, a Dengue, sofreu uma dispersão, constituindo este um marco no ressurgimento e expansão da enfermidade para o ocidente e intensificação de sua ocorrência na Ásia (GLUBER, 1998; HALSTEAD, 2006; GIBBONS, 2010).

O primeiro surto de FHD, comprovado laboratorialmente, ocorreu nas Filipinas na década de 50. Foi referida como doença febril hemorrágica grave em crianças, frequentemente fatal, chamada Febre Hemorrágica das Filipinas, nesta época isolou-se o DEN 3 e DEN 4 (HALSTEAD, 1965). No Seminário da OMS sobre Febres Hemorrágicas transmitidas por mosquitos em 1964, em Bangkok, foi introduzido o termo Febre Hemorrágica da Dengue (HALSTEAD, 2002). O continente asiático, particularmente o Sudeste da Ásia, persiste ainda com grande número de pessoas afetadas, mas também na África, Austrália, América do Norte e Europa (GUZMÁN A. e ISTÚRIZ, 2010).

Nas Américas a partir de 1963 comprovou-se a circulação dos sorotipos 2 e 3 em vários países e até a década de 70 apenas esses dois foram isolados neste continente. Em 1977 o sorotipo 1, introduzido inicialmente pela Jamaica afetou Cuba atingindo 44,5% da população (GUZMÁN; KOURI; HALSTEAD, 2000).

Após 1980 foram notificados epidemias nas Antilhas, América Central, México e América do Sul coincidindo com a circulação do tipo 4. Mas foi em Cuba, em 1981 o primeiro surto de FHD, em continente americano, causado pelo sorotipo 2. Nesta epidemia 344.203 casos de Dengue foram notificados com 116.151 hospitalizações, 24 mil casos de FHD e SCD, 10.312 apresentando colapso circulatório e choque profundo, com 158 óbitos dos quais 101 eram crianças (KOURÍ; GUZMÁN; BRAVO, 1986; MARTÍNEZ et al. 1987). Em 1989, uma epidemia de Dengue Hemorrágico foi relatada na Venezuela com 3.108 casos e 73 óbitos, os sorotipos 1, 2 e 4 foram isolados (GUZMÁN; KOURÍ; GONZÁLEZ, 1999; GUZMÁN e KOURI, 2003).

Na Nicarágua em 1994 é descrito um surto de DC e FHD pela reintrodução do sorotipo 3 após 17 anos de ausência (GUZMÁN et al. 1997). Em Cuba em 1997 nova epidemia é relatada com 3.012 casos, dos quais 205 foram de FHD e SCD, ocorreram 12 óbitos somente em adultos. Nesta época descreveu-se um caso de FHD e SCD com cura, em uma criança de 7 anos com infecção primária. Esta situação demonstrou a importância do tratamento precoce e vigilância ativa (VALDÉS et al. 1999; SERRANO; CABALLERO; PORTUONDO, 2001). No Peru em 2008 o sorotipo 4

foi associado a um grande surto da doença, deslocando o DEN 3, que predominou anteriormente (FORSHEY et al. 2009).

Nas últimas duas décadas países como o Brasil, Venezuela, Honduras e México apresentaram o maior número de casos relatados, com a presença de todos os sorotipos virais. 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 maior de FHD em crianças (MARTÍN et al. 2010). O aumento na população do vetor transmissor, a presença dos quatro sorotipos circulantes, a expressão hemorrágica da viremia e o aumento da epidemia têm sido observados (GUZMÁN; VÁSQUEZ; KOURI, 2009), o que obriga a aumentar os esforços e estratégias para seu combate (RIVERA e RODRÍGUEZ, 2010). Além disso, o número de casos está associado ao tamanho da população e não somente aos índices vetoriais (CÂMARA et al. 2007).

1.1.1- Evolução Histórica e Epidemiologia no Brasil

No Brasil há referências não confirmadas laboratorialmente de surtos em 1916, em São Paulo e 1923 em Niterói (PEDRO, 1923). 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 11 000 casos relatados, que ficaram restritos àquela localidade. Todos tiveram evolução benigna e predominância do sorotipo 4 (OSANAI, 1984).

Após 1986, foram registrados casos em vários estados causados pelo DEN 1. Inicialmente no Rio de Janeiro e posteriormente documentados em Alagoas, Ceará, Pernambuco, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul e Tocantins. A FHD chega ao país em 1990 no Rio de Janeiro, causada pelo sorotipo 2, quando oito mortes foram registradas (NOGUEIRA; ARAÚJO; SCHATZMAYR, 2007). Até o ano 2000 a análise molecular do sorotipo 2 circulante mostrou que o mesmo pertencia ao genótipo Jamaica (MIAGOSTOVICH et al. 2003).

Em 1993, ocorreu a primeira epidemia de DEN 2 fora do litoral acometendo desde crianças menores de um ano até adultos com mais de 70 anos. Caracterizou-se como Dengue Clássico sem óbitos relatados e ocorreu em Araguaína, Tocantins. Foram 83.250 casos entre 15 de março a 31 de maio de 1991 (VASCONCELOS et al.1993). No Mato Grosso do Sul, durante a epidemia de 1996, foi descrito um paciente com infecção simultânea pelo DEN 1 e 2 demonstrando um exemplo da circulação nacional destes dois sorotipos e constatação de infecção aguda por sorotipos diferentes sem evolução grave (ROCCO; BARBOSA; KANOMATA, 1998).

O sorotipo 3 foi isolado em território nacional no ano 2000 e apresentou rápida dispersão para 24 estados no período 2001-2003. Com a introdução deste sorotipo sintomas severos e incomuns foram observados (ROCCO, KAVAKAMA; SANTOS 2001, SIQUEIRA et al. 2005; MIAGOSTOVICH et al. 2006; NOGUEIRA, ARAÚJO, SCHATZMAYR, 2007). Este tipo viral predominou na grande maioria dos estados brasileiros entre 2002 e 2006. No período entre 2007 e 2009 observa-se uma alteração no sorotipo predominante com a substituição do DEN 3 pelo DEN 2. Isto levou à ocorrência de epidemias em diversas unidades federadas e um deslocamento de formas mais graves para menores de 15 anos, com maior demanda por internações hospitalares e óbitos nesta população (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al. 2011).

No que se refere às informações epidemiológicas, entre os anos 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 uma significativa elevação no número de casos, provavelmente devido à recirculação do DEN 1 (BRASIL, Nota Técnica n.º 118/2010).

Em 30 de julho de 2010 a Secretaria de Saúde de Roraima notificou casos suspeitos de Dengue pelo sorotipo viral DEN 4, confirmados posteriormente pelo Instituto Evandro Chagas – IEC – PA. Este fato delineou o início da atual circulação nacional do vírus 4 (BRASIL, Nota Técnica 2010).

Na medida em que estejam presentes os quatro sorotipos, as perspectivas são de novas e significativas epidemias de FHD. Além disso, com o crescimento populacional aumentam o número de indivíduos susceptíveis aos vírus circulantes, ou que tenham anteriormente circulado, favorecendo a mudança na expressão da moléstia para casos graves e acometimento maior entre as crianças (TEIXEIRA et al. 2009).

1.1.2 – Ações e Políticas de Controle

Em função da complexidade que envolve a prevenção e o controle da Dengue, torna-se imperioso que um conjunto de ações integradas para a prevenção da doença seja intensificado, permitindo a identificação precoce dos casos, tomada de decisões e implementação de medidas oportunas, a fim de principalmente evitar os óbitos (BRASIL/MS, 2008).

Historicamente, em 1996, o 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 gravidade da situação outros programas foram intituídos (FERREIRA et al, 2009), dentre estes destacam-se: O Programa nacional de Controle da Dengue (PNCD), as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue e Risco Dengue.

O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), foi instituído em 2002 pelo MS, enfatizando a necessidade de ações conjuntas que permitam o enfrentamento do problema da Dengue e a redução do impacto desta no Brasil. Os objetivos principais deste programa são: reduzir a infestação pelo *Aedes aegypti*; reduzir a incidência de Dengue; reduzir a letalidade por FHD (BRASIL/MS, 2002). Esses componentes de ação, se convenientemente implementados, contribuirão para a estruturação de programas permanentes, integrados e intersetoriais, características essenciais para o enfrentamento deste importante problema de saúde pública (BRASIL/MS, 2010). A Prioridade do PNCD é a redução dos óbitos por Dengue.

Em 2009, o MS elaborou um novo documento com foco nas ações integradas: as Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue, que foram divididas em cinco componentes: assistência, vigilância epidemiológica, controle vetorial, comunicação/ mobilização e gestão. Destaca-se também o foco em ações precoces de combate ao *Aedes aegypti* como forma de evitar epidemias e organizar todos os níveis de assistência aos pacientes (BRASIL/MS 2009).

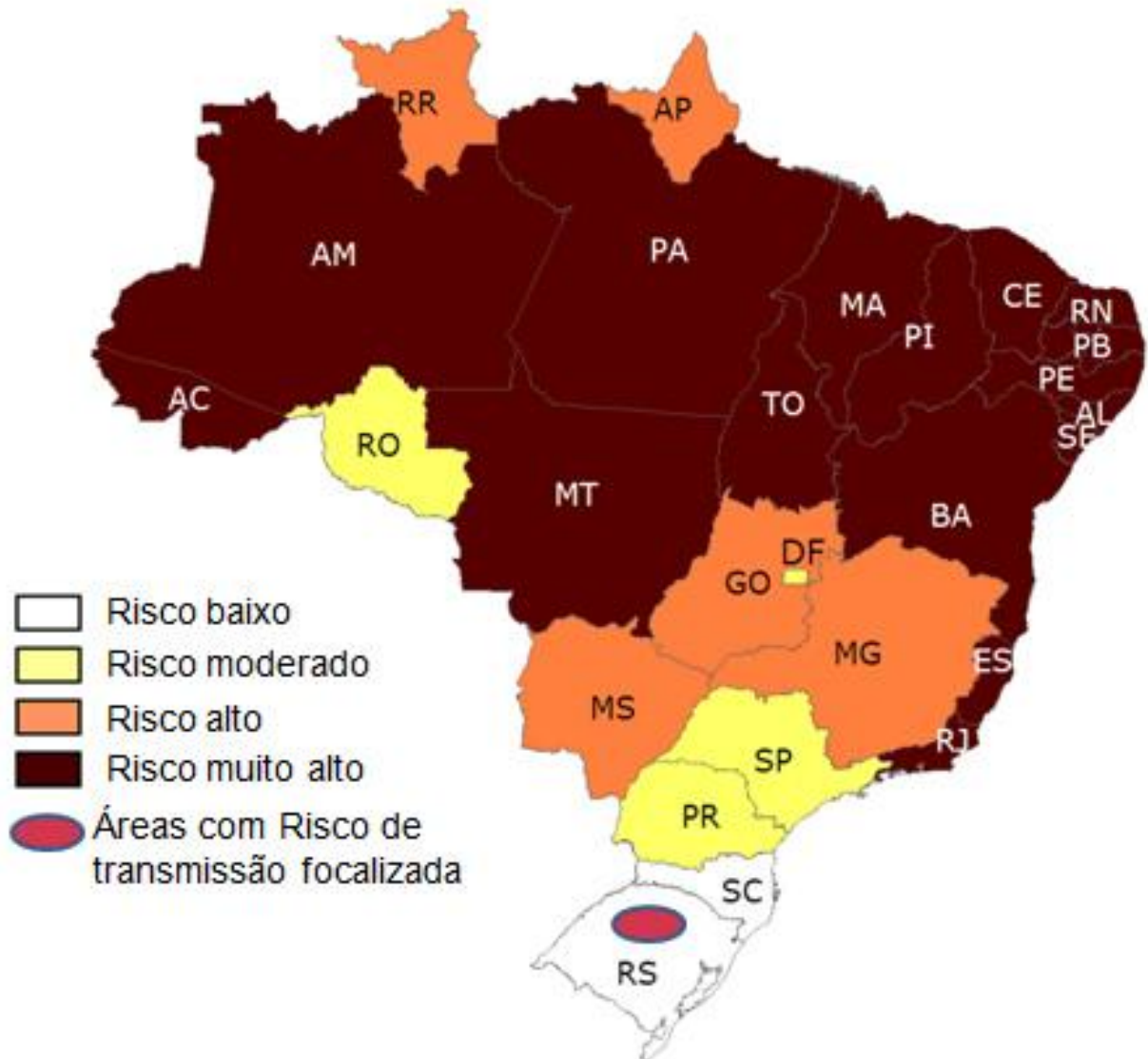
O Risco Dengue foi uma nova metodologia desenvolvida pelo MS no ano de 2010, para estados e municípios para estimar o risco de epidemia levando em conta os seguintes indicadores:

- . Incidência de casos de Dengue em anos anteriores;
- . Índice de infestação por *Aedes aegypti*;
- . Monitoramento da circulação viral em anos anteriores;
- . Cobertura de abastecimento regular de água e coleta de lixo;
- . Densidade populacional.

Esta ferramenta reforça o caráter intersetorial e permite a realização imediata das principais ações de prevenção:

- . Eliminação dos criadouros;
- . Monitoramento viral;
- . Coleta de lixo;
- . Comunicação/mobilização/educação.

Atualmente 16 estados têm risco muito alto de apresentarem surto de dengue (Figura 1).



OBS 1: O mapa não considera a dispersão do DEN-4 para outros estados

OBS 2: SC nunca teve transmissão autóctone de dengue

Figura 1: Mapa atual do Risco Dengue no Brasil 2011.

Fonte: Ministério da Saúde.

1.1.3 - Situação em Goiás

O mosquito vetor da Dengue introduziu-se em Goiás a partir de 1987, no sul do estado e em 1990 foi descrito em Goiânia (SOUZA; SILVA; SILVA H., 2010). Os primeiros casos registrados em nosso estado ocorreram em 1994 com o isolamento do DEN 1, em 1998 o sorotipo 2 é detectado e em 2001 o sorotipo 3 (MACIEL; SIQUEIRA; MARTELLI, 2008). O primeiro óbito por FHD, em nossa região foi em 1999 (SVS/MS, 2010).

Atualmente o estado ocupa o quinto lugar entre os estados com maior número de notificações, ficando atrás de São Paulo, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e Rondônia. Goiânia lidera o número absoluto de casos de dengue entre os municípios goianos (SES/GO, 2010) apresentando alto risco de incidência juntamente com outros 187 municípios goianos de um total de 246.

Até o dia 01/01/2011 referente à semana epidemiológica 52 de 2010, foram notificados em Goiás 114.161 casos de Dengue, com um total de 86 óbitos confirmados e 30 suspeitos em investigação. Em Goiânia foram notificados 44.046 casos com 14 óbitos por DCC e 9 por FHD. Um aumento de 124,7% em relação ao mesmo período do ano anterior; não há referências às faixas etárias nos números mencionados (SES/GO, 2011).

1.1.4 - O vírus da Dengue

Os agentes etiológicos da Febre Amarela e da Dengue foram os primeiros microorganismos a serem denominados vírus, em 1902 e 1907, respectivamente (TEIXEIRA, BARRETO, GUERRA, 1999). O isolamento viral da Dengue ocorreu em 1943 por Kimura e em 1944 por Hotta, cepa esta denominada Mochizuki. Em 1945 Sabin e Schlesinger isolaram a cepa Havaí denominado sorotipo 1 e Nova Guiné, sorotipo 2. Observaram que as mesmas possuíam características antigênicas distintas. Em 1956, no curso de FHD no Sudeste Asiático, ocorre o isolamento dos sorotipos 3 e

4, definindo-se, a partir daí o complexo Dengue que é formado por quatro sorotipos (HALSTEAD, 2002).

O vírus da Dengue pertence ao gênero *Flavivirus* família *Flaviviridae*, em um grupo de mais de 68 agentes virais agrupados por sua relação sorológica. Destes pelo menos 30 causam enfermidades no homem. São vírus de genoma composto por Ácido Ribonucléico (RNA), de cadeia simples que se multiplica em células de vertebrados e insetos vetores. É descrito sua origem em macacos com migração para humanos há cerca de 800 anos provavelmente devido ao aumento populacional (UJVARI, 2008).

Os quatro sorotipos virais apresentam variantes genéticas dentro de um mesmo sorotipo e são relacionados e classificados de acordo com critérios biológicos e imunológicos e também com a virulência e origem geográfica da cepa. Possuem uma estrutura uniforme, são vírus envelopado, com viriões ligeiramente esférico, composto de RNA, que se traduz como uma única poliproteína que é clivado em 3 proteínas estruturais com as quais o vírus se liga a receptores celulares do hospedeiro e realiza funções biológicas do mesmo, incluindo o transporte do genoma viral na célula hospedeira, hemaglutinação de eritrócitos, a indução de anticorpos neutralizantes e resposta imune. Estas três proteínas são: proteína E, do envelope, uma glicoproteína responsável pela penetração do vírus na célula e pela resposta imunitária, e está relacionada à virulência, a proteína C da cápsula, e a proteína M da membrana (GURUGAMA et al. 2010).

Existem também 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) envolvidas na patogênese da doença grave. A NS1 contribui na replicação do RNA viral. Ela se expressa na superfície das células infectadas. Níveis de NS1 secretada no plasma correlacionam-se positivamente com títulos virais quando muito elevados implicam em forma grave (YOUNG et al. 2000). Os componentes estruturais são necessários para a formação da cápsula e montagem viral. Aproximadamente 70% da sequência viral apresenta uma homologia entre os sorotipos 1, 2 e 3 (RIVERA e RODRÍGUEZ, 2010).

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 (HALSTEAD, 2007).

O vírus Dengue altera suas apresentações clínicas e potencial epidêmico quando se move de uma população à outra. Isto gera apresentações epidemiológicas diferentes como o que ocorreu com Cuba em 1981 e no Rio de Janeiro na década de noventa (NOGUEIRA; MIAGOSTOVICH; SCHATZMAYR, 2000). A incidência da forma hemorrágica foi mais dramática em Cuba, entretanto as duas localidades sofreram epidemias anteriores pelo DEN 1.

1.1.5 - O vetor da Dengue

O vírus da Dengue tem sido isolado in natura de mosquitos do gênero *Aedes*, subgênero *Stegomya* espécies *aegypti*, *albopictus* e *polynesiensis*, na África e Ásia.

O *Aedes albopictus*, conhecido também como Tigre Asiático é originário de selvas da Ásia e em virtude do transporte de produtos disseminou-se para as Américas. Foi detectado nos Estados Unidos em 1985 e no Brasil no ano seguinte (TEIXEIRA, BARRETO, GUERRA, 1999). Posteriormente encontrado na América Central e do Sul, África, Ilhas de Pacífico e Europa. É responsável pela transmissão sustentada de Dengue e FHD na Ásia, o que ainda não acontece nas Américas (NETO et al. 2002).

O *Aedes aegypti* é provavelmente originário da África, região da Etiópia, e sua introdução no continente americano ocorreu durante a colonização. Além da Dengue, o qual é considerado vetor mais importante, também é responsável pela transmissão de Febre Amarela. Este artrópode raramente é observado fora dos paralelos 45° Norte e 35° Sul, com a elevação da temperatura mundial aumentarão a distribuição deste no planeta (DONALÍSIO e GLASSER, 2002).

Em 1685 foi referida uma epidemia de Febre Amarela no Recife marcando assim a comprovação da presença deste mosquito em território nacional. Em 1901 e 1903 Emílio Ribas, em São Paulo, e Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, adotaram medidas contra vetores transmissores de doenças e condições sanitárias degradantes (FUNASA, 2001). No ano de 1931 o governo brasileiro assinou convênio com a Fundação Rockefeller, cujo objetivo era combater as larvas do *Aedes aegypti*. Em 1955 foi eliminado o último foco do *Aedes* no Brasil, porém em 1967 ele foi novamente reintroduzido, apesar de ter sido declarado extinto em 1973. Após 1978 distribuiu-se por todo território nacional. Seu habitat está ligado às condições domiciliares e peridomiciliares e também pelo modo de vida do homem, pois 98% dos criadouros estão dentro das residências (CHIEFI, 1985; PONTES e RUFFINO-NETO, 1994; BRAGA e VALE, 2007).

O *Aedes aegypti* desenvolve-se por meio de metamorfose completa e seu ciclo de vida compreende quatro fases ovo, larva, pupa e adulto. A forma adulta representa a fase reprodutora do mesmo. São mosquitos escuros com faixas brancas nas bases tarsais. O macho distingue-se da fêmea por possuir antenas plumosas e palpos mais longos (NATAL, 2002). O período de vida do mosquito adulto é de poucas semanas podendo chegar a 49 dias e seus ovos podem sobreviver em águas com elevados graus de poluição (BESERRA, 2009).

Este artrópode mantém seu ciclo de vida durante todo o ano, na época de clima seco aproveita-se de criadouros artificiais de água acumulada. Seus ovos são viáveis por tempo muito prolongado, até 450 dias, as formas adultas sobrevivem em densidade baixa, mas suficiente para manter a transmissão sustentada (SOUZA; SILVA; SILVA, 2010).

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 (TAUIL, 2008).

1.2- Transmissão

Em raros casos de Dengue a transmissão pode ocorrer a partir de órgãos transplantados ou transfusão de sangue de doadores infectados (CDC, 2010; RAMOS, 2008). O pesquisador Scott B. Halstead em 2008 afirmou que em experiência pessoal, já observou transmissão em laboratório por inoculação acidental do vírus na pele de trabalhadores. Não há transmissão pelo contato de um doente ou suas secreções com uma pessoa sadia, nem fontes de água ou alimentos (FIGUEIREDO, 2006).

A transmissão vertical transplacentária é muito estudada e constitui fator de risco para o desenvolvimento de FHD em crianças menores em virtude da presença de anticorpos maternos de uma infecção primária (FIGUEIREDO; CARLUCCI; DUARTE, 1994; MOURÃO et al. 2004; MAROUN et al. 2008; HUBERT e HALSTEAD, 2009). Em revisão realizada por Becerra e Ospina foi observado que a transmissão vertical pode ocorrer em até 64% das mulheres afetadas pela Dengue; salienta que a doença não apresenta ameaça específica de malformação fetal relatada até o momento (BECERRA e OSPINA, 2010).

A doença na gravidez assemelha-se à coagulopatias gestacionais e com diagnóstico diferencial destas, podendo levar à morte materna em caso de FHD e SCD (SAMAYONA; RAMOS; GONZÁLEZ, 2006; ADAM et al. 2010).

A principal forma de transmissão, ocorre através da picada da fêmea hematófaga, do gênero *Aedes*, infectada com o vírus Dengue e cujo objetivo é a maturação dos ovos.

O ciclo de transmissão envolve o homem doente, os quatro sorotipos virais, o vetor e o homem suscetível. O período de incubação no homem (período de incubação intrínseco) é de 3 a 15 dias geralmente em torno de 6 dias. O período de viremia do hospedeiro humano, quando o repasto sanguíneo torna o mosquito infectado, inicia-se um dia antes do aparecimento da febre e permanece até o sexto dia da enfermidade. O

período de incubação no mosquito (período de incubação extrínseco) é de 8 a 11 dias, momento a partir do qual ele se torna infectante, assim permanecendo pelo resto da vida (PONTES e RUFFINO- NETTO 1994).

A fêmea infectada também pode transmitir o vírus à sua descendência por via transovárica, principalmente em regiões de clima quente, mas o papel deste mecanismo na transmissão viral ao homem ainda não é bem definido, permanecendo como uma forma de manutenção do vírus (ERICKSON, 2010).

1.2.1- Patogênese

A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por Dengue pode ser primária ou secundária. A resposta primária ocorre em pessoas não expostas anteriormente ao Flavivírus, no qual o título de anticorpos eleva-se lentamente. Já na resposta secundária o nível de anticorpos aumenta rapidamente, indicando infecção prévia por qualquer sorotipo viral.

A resposta imune ao vírus Dengue é tema de investigação e ainda não foi inteiramente elucidada. Vários fatores relacionados ao vírus, hospedeiro e patogênese da FHD e SCD, têm constituído objeto de desafio às pesquisas, além da falta de um modelo animal experimental adequado (NOISAKRAN et al. 2010; MARTINA, KORAKA, OSTERBAUS, 2009).

Existem pelo menos três teorias conhecidas que tentam explicar a ocorrência de FHD. Porém nenhuma hipótese isolada pode explicar a forma grave da doença e seu desenvolvimento em cada indivíduo (WHITEHORN e FARRAR, 2010). A primeira é relacionada à virulência da cepa infectante, de modo que as formas mais graves sejam resultantes de cepas extremamente virulentas (ANANTAPREECHA et al. 2005; KUMARIA, 2010).

Na Teoria de Halstead, porém, postula-se que a forma grave da doença é relacionada com infecções sequenciais por diferentes sorotipos, após um período de 3 meses a 5 anos. Nessa teoria, a resposta imunológica, na segunda infecção, é exacerbada, o que resulta na gravidade da doença (HALSTEAD, 1988). Os casos de FHD podem ocorrer em 95% dos casos de infecções secundárias e em 5% de crianças com baixos níveis de anticorpos da Dengue materna em primeira infecção (HALSTEAD, 2009).

Outra teoria conhecida, e atualmente mais aceita, é a Integral de Multicausalidade, que tem sido 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 (SERRANO et al. 2010).

Os fatores de risco assinalados seriam individuais, virais e epidemiológicos. Entre os individuais assinalam idade menor de 15 anos, sexo feminino, etnia branca, bom estado nutricional, presença de comorbidades como diabetes, asma e anemia falciforme. A preexistência de anticorpos e a intensidade da resposta imune anterior também são destacados (KOURI; GUZMÁN; BRAVO, 1986).

Os sorotipos circulantes e a virulência das cepas constituem os fatores virais (GUZMÁN et al. 1996). Guzmán e colaboradores destacam que o risco de uma criança morrer durante uma infecção secundária pelo DEN 2 é quase 15 vezes maior que o risco em adultos (GUZMÁN et al. 2002).

Dentre os fatores epidemiológicos a existência de população susceptível, a circulação simultânea de dois ou mais sorotipos, presença de vetor eficiente, alta densidade vetorial, intervalo de tempo calculado entre 3 meses e 5 anos entre duas infecções por sorotipos diferentes, sequência das infecções e ampla circulação viral, são apontados (GLUBER, 1997). A sequência de infecção viral e em particular o primeiro vírus infectante é um fator determinante para o resultado final em uma segunda infecção (GUZMÁN e KOURI, 2008).

1.2.2- Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da Dengue podem variar desde uma febre indiferenciada até casos graves com risco de vida e a infecção por qualquer um dos quatro sorotipos pode evoluir para óbito ou cura (MARTÍNEZ-TORRES, 2008).

Em áreas endêmicas, estas manifestações também variam entre grupos etários específicos e os fatores preditores da forma grave ainda não estão claramente elucidados, apesar dos estudos sobre o tema em nossa região apontar que formas graves da doença em adultos podem ocorrer em uma infecção primária (GUILARDE et al. 2008).

O extravasamento vascular sistêmico, trombocitopenia e choque hipovolêmico acompanham os quadros fatais. Os sintomas podem persistir até mais de sete dias em alguns pacientes. Os quadros com febre indiferenciada nem sempre são diagnosticados e isto ocorre principalmente na infecção primária (GURUGAMA et al. 2010). Quadros oligoassintomáticos também podem ter complicações graves como Síndrome de Guillain Barré (SOARES et al. 2008).

Em estudo prospectivo, realizado com crianças, na Índia os sintomas mais comuns de Dengue foram vômitos, dor abdominal e mialgia. Dentre as manifestações hemorrágicas a prova do laço positiva e epistaxe como sangramento espontâneo foram as mais comuns, plaquetopenia acompanhou os casos de sangramento e todas as crianças estudadas apresentaram febre (KULKARNI et al. 2010). Extravasamento vascular é observado, na grande maioria dos casos, como edema perivesicular, ascite e derrame pleural (CORTIÑAS et al. 1999; VABO et al. 2004; FIRMIDA, 2008). Médicos cubanos após estudarem 13 casos fatais em crianças na epidemia de 1981, afirmaram que neste grupo a hemorragia digestiva, petéquias e hematúria sinalizaram o desfecho fatal, vômitos e cefaléia foram queixas comuns e todos também apresentaram febre. Rash cutâneo foi relatado somente em dois casos deste grupo estudado (GUZMÁN et al. 1984).

As manifestações mucocutâneas podem ocorrer em até 80% na DC e a forma de apresentação nem sempre é fixa e usual, com ou sem prurido (LUPI; CARNEIRO; COELHO, 2007). A Dengue deve ser a principal suspeita frente a uma criança com exantema e febre em áreas endêmicas (CAMPAGNA et al. 2006).

Importante ressaltar que a omissão da realização da prova do laço tem um impacto negativo sobre a detecção da FHD, pois esta é a primeira manifestação hemorrágica nesta complicação representando a fragilidade capilar (RIGAU-PÉREZ, 2006). Porém não há necessidade de realizá-la se houver presença de hemorragias e uma vez positiva é desnecessário ser refeita. Em idosos, crianças, obesos, desnutridos e gestantes o resultado pode ser difícil de ser estabelecido. Estudo realizado na Índia, demonstrou entretanto, ser este um marcador menos sensível para diagnóstico de FHD (GOMBER et al. 2001).

Dentre as complicações destacam-se insuficiência hepática e renal (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007), encefalopatias (FERREIRA et al. 2005), ruptura esplênica (SERAVALI et al. 2008), miocardite (SALGADO et al. 2010), colecistite alitiásica (SOUZA et al. 2009), 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, coagulação intravascular disseminada (MÉNDEZ e GONZÁLEZ, 2006; MARTÍNEZ-TORRES, 2008). Destas o comprometimento hepático, encefalite e miocardites estão associadas à gravidade e morte em menores de 13 anos (SALGADO et al. 2008) Foi descrito em neonato um quadro de icterícia prolongada, plaquetopenia e hepatomegalia com desfecho favorável que apresentava IgM positivo para dengue (KUMAR et al. 2008).

1.3- Classificação

O sistema de classificação da OMS para Dengue é, desde 1975, revisado periodicamente e tem por objetivo prover critérios clínicos para o reconhecimento da doença; na maioria das vezes esta classificação é retrospectiva, e alguns casos não se enquadram na referida classificação (OMS, 1997). Porém não é considerada uma classificação adequada devido ao fato de que nem todos os casos de FHD preencherem todos os critérios estabelecidos e a dificuldade de confirmação laboratorial, o que pode implicar no manejo inadequado e no não reconhecimento de pacientes graves (GIBBONS, 2010; RIGOU-PÉREZ, 2006).

O Brasil adota as definições de caso propostos pela OMS como Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue e inclui a Dengue com Complicações como classificação própria desde a elaboração do primeiro Manual de Diagnóstico e manejo clínico da Dengue em 2002, visando caracterizar casos que não se enquadram na referida classificação de DC e FHD (BRASIL/MS, 2002).

O critério de caso suspeito de Dengue, segundo o Ministério da Saúde e que deve ser notificado à Vigilância Epidemiológica é:

“Todo paciente que apresente doença febril aguda com duração de até sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos sintomas, como cefaléia, dor retro-orbitária, mialgias, artralgias, prostração ou exantema, associados ou não à presença de hemorragias. Além de ter estado, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de Dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*” (BRASIL/MS, 2007 p.7).

Caso confirmado de Dengue Clássica é o caso suspeito, confirmado laboratorialmente. Durante uma epidemia, a confirmação pode ser feita pelos critérios clínicos epidemiológicos, porém nos primeiros casos da área esta regra não deverá ser seguida pois estes casos iniciais deverão ter confirmação laboratorial (BRASIL/MS, 2007).

A Febre Hemorrágica da Dengue apresenta inicialmente manifestações clínicas descritas na forma clássica. Entretanto evoluem com sinais e sintomas importantes: vômitos, dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, letargia e derrames cavitários que apontam sinais de alerta e precedem manifestações hemorrágicas espontâneas ou provocadas. É importante ressaltar que o fator determinante na FHD é o extravasamento plasmático, que pode ser expresso por meio da hemoconcentração, hipoalbuminemia e ou derrames cavitários.

A confirmação da FHD deverá ser feita laboratorialmente e preencher os seguintes critérios: febre ou história de febre recente com duração de sete dias ou menos; trombocitopenia, tendências hemorrágicas como positividade da prova do laço, equimoses, petéquias, púrpuras, sangramentos, extravasamento plasmático decorrente da permeabilidade capilar aumentada. O paciente pode evoluir para instabilidade hemodinâmica, queda da pressão arterial, taquisfigmia e choque. A OMS recomenda a classificação da FHD de acordo com sua gravidade em:

- Grau I- Febre acompanhada de sintomas inespecíficos e prova do laço positiva;
- Grau II- Manifestações do grau I e hemorragias espontâneas leves;
- Grau III- Colapso circulatório, hipotensão, pele fria e pegajosa e inquietação;
- Grau IV- Síndrome do Choque da Dengue (SCD), pressão arterial ausente e pulso imperceptível.

Os casos que não se enquadram nos critérios de FHD e quando a classificação de Dengue Clássica é insatisfatória, mas que apresentam alguns dos seguintes achados: alterações graves do sistema nervoso; disfunção cardiorrespiratória; insuficiência hepática; plaquetopenia igual ou inferior a $20.000/\text{mm}^3$; hemorragia digestiva; derrames cavitários; leucócitos totais igual ou inferior a $1.000/\text{mm}^3$ e óbitos são definidos pelo Ministério da Saúde como Dengue com Complicações. Os casos confirmados de FHD e DCC devem ter sorologia ou isolamento viral positivo para Dengue.

1.3.1- Caso descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo (dois resultados negativos, amostras pareadas de IgM), desde que se comprove que as amostras foram coletadas e transportadas adequadamente; caso suspeito de Dengue com diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica e caso suspeito, sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica são compatíveis com outras patologias.

Atenção deve ser dada a óbito suspeito de Dengue que deve ser investigado. Todo paciente grave, que potencialmente possa evoluir para óbito deve ter seu soro armazenado ou sangue colhido para realização de exames específicos. Em 2009, o Ministério da Saúde elaborou o Protocolo de Investigação de óbitos por Dengue, buscando normatizar estas ações (Anexo 5).

1.3.2- Classificação Final e encerramento do caso

São consideradas todas as informações clínica, epidemiológica e laboratorial 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 (TOLEDO et al. 2006).

1.3.3 - Nova classificação clínica de Dengue pela OMS

O novo sistema de classificação proposto para a Dengue é simples e agrupa os casos da doença em duas categorias, tendo como base a gravidade da doença. Os dois grupos são: Dengue grave e Dengue com ou sem sinais de alarme (OMS, 2009), o sistema é mostrado na Figura 2.

Em janeiro de 2011 o Ministério da Saúde lançou um novo Manual de Manejo da Dengue, destinado ao diagnóstico e condutas em crianças. Este manual aborda a classificação anterior e o novo sistema preconizado pela OMS, que atualmente encontra-se em validação e após sua finalização o MS adotará as medidas cabíveis quanto à nova classificação clínica (BRASIL/MS, 2011).

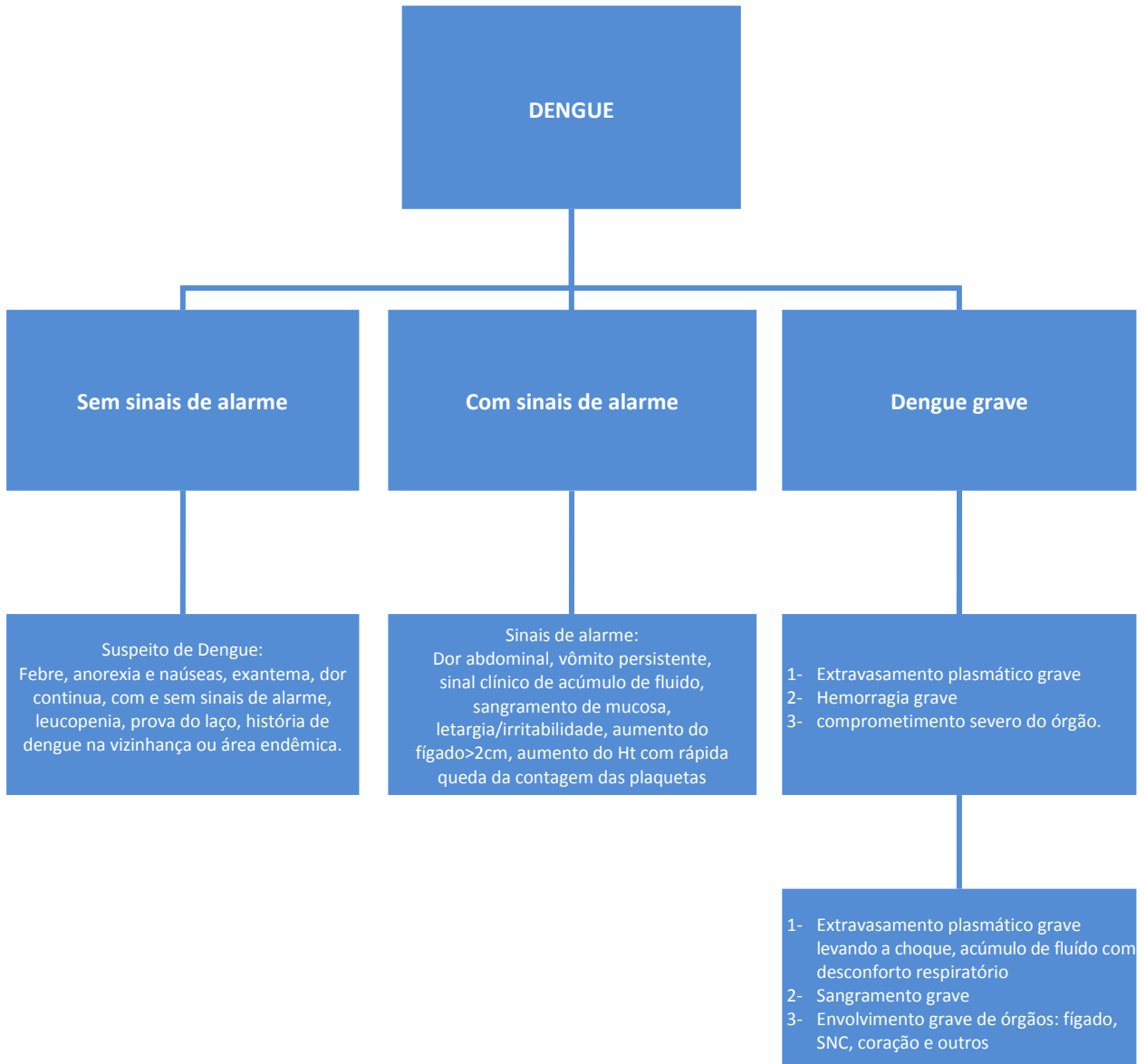


Figura 2: Nova classificação clínica de Dengue OMS 2009.

Fonte: Dengue diagnóstico e manejo clínico – criança 2010.

1.3.4- 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, púrpuras auto imune, Púrpura de Henoch Schonlein, Doença de Kawasaki, rubéola, sarampo, eritema infeccioso (OLIVEIRA M.J.C. et al. 2008), farmacodermias, alergias cutâneas, hantavirose, leptospirose (ZAKI e SHANBAG 2010), febre amarela, malária, hepatites, influenza, meningococemia e outras febres hemorrágicas além de doenças próprias da região afetada ou de onde provem o paciente (NOGUEIRA, 1999; ROSS, 2010).

Apesar da imunização contra sarampo e rubéola ser obrigatório no calendário vacinal brasileiro estas duas enfermidades têm ocorrido em território nacional. Em 2010 foram notificados 117 casos suspeitos de sarampo, 47 foram confirmados até outubro, com incidência alta em menores de cinco anos (MS/SVS, nota técnica n.153, 2010). A Rubéola continua presente em todas as regiões e em 2006 foram confirmados 1.631 casos (SVS/MS, 2007).

O *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* também são responsáveis pela transmissão do vírus da Febre Chikungunya, já diagnosticada em território nacional. Esta moléstia causa febre e dores nas articulações à semelhança da Dengue (BRASIL/MS, 2010).

1.3.5 – Diagnóstico Laboratorial

A confirmação laboratorial é orientada de acordo com a situação epidemiológica: nos períodos não epidêmicos de todos os casos suspeitos; em períodos epidêmicos, devem ser solicitados em todo paciente grave ou quando houver dúvidas no diagnóstico.

Têm por objetivos viabilizar as ações da Vigilância Epidemiológica, o diagnóstico diferencial, a detecção da circulação do vírus em áreas novas e sua estimativa após epidemias, confirmar casos suspeitos de FHD e DCC e caracterizar cepas e sorotipos circulantes.

Os exames específicos são constituídos por: pesquisa de anticorpos (IgM e IgG) por testes sorológicos (ELISA); pesquisa do vírus (Isolamento Viral); pesquisa de genoma do vírus Dengue (RT-PCR); pesquisa de antígeno NS1; ou ainda estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais e imunohistoquímica.

Durante a fase aguda do 1º ao 5º dia do aparecimento dos primeiros sintomas os exames indicados são: Isolamento do Vírus/Sorotipagem, Pesquisa da proteína não estrutural (NS1) e Transcrição Reversa da Reação em Cadeia pela Polimerase (RT-PCR). O antígeno NS1 é importante marcador precoce no diagnóstico de Dengue e apesar dos estudos realizados demonstrando sua eficácia (SINGH et al. 2010) ainda não é utilizado como rotina em todos os serviços de atendimento. O Ministério da Saúde disponibiliza kits de teste NS1 Elisa para triagem das amostras destinadas a isolamento viral em unidades sentinelas (BRASIL/MS, 2009).

Os níveis de anticorpos da classe IgM contra o vírus da Dengue alcançam seu pico dentro de duas semanas após o início dos sintomas, decaem nas semanas seguintes e podem ser detectados por no máximo 90 dias nas infecções primárias, as imunoglobulinas IgG aparecem até dois dias após as IgM e são detectáveis pelo resto da vida, conferindo imunidade permanente para o sorotipo específico (VÁZQUEZ et al. 1997). Em estudo realizado no Pará com 210 pacientes suspeitos de dengue, foi relatado associação estatisticamente significativa entre plaquetopenia e positividade sorológica de IgM; a associação, no entanto, não observou relação estatística entre leucopenia e positividade sorológica IgM para Dengue (BARROS et al. 2008).

Outros marcadores como IgA e IgE têm sido estudados, valores altos destes marcadores foram encontrados em Dengue clássica secundária e menores em FHD secundária (VÁZQUEZ et al. 2005). Outro indicador também estudado por

pesquisadores foi a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) que se revelou baixa nos casos de dengue em comparação com outras síndromes febris (CENTENO, QUIJANO e VEJA, 2007).

Isolamento viral é o método mais específico (padrão ouro) para o isolamento e a identificação do vírus Dengue. Pode ser realizada em amostras de sangue, líquido céfalo raquidiano (LCR), fragmentos de vísceras (fígado, baço, coração, pulmão, rim e cérebro).

A detecção do ácido nucléico viral pelo método da Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), não é utilizada na rotina diagnóstica. Contudo tem importância para diagnóstico dos casos em que as técnicas de rotina foram insuficientes para a definição diagnóstica, especialmente naqueles que evoluíram para óbito, ou ainda nas urgências. O método pode ser realizado em amostras de sangue, soro, LCR, fragmentos de vísceras e ainda em lotes de mosquitos vetores. Esta técnica tem elevada sensibilidade e especificidade, além da rápida detecção de mínimas quantidades de material genético em amostras de paciente. Constitui-se, assim, em um excelente método para o diagnóstico precoce de infecção por vírus Dengue (BRASIL/MS, 2009).

A Histopatologia é realizada em material obtido após a morte do paciente. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, baço, coração, linfonodos, rins e cérebro. O diagnóstico é considerado presuntivo e deve ser seguido da Imunohistoquímica, método este que permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina, corados pela fosfatase alcalina ou peroxidase marcada com anticorpo específico. Esta técnica é bastante sensível e específica, é considerada exame confirmatório.

Exames Inespecíficos nos quais o hemograma é obrigatório em todos os menores de 5 anos, pacientes com comorbidades e gestantes menores de 15 anos. Avalia-se o hematócrito, hemoglobinas, leucograma, contagem plaquetária; Destacam-

se também neste grupo dosagem de albumina, transaminases, radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal e outros conforme a necessidade de cada caso.

Estudo realizado a partir de prontuários de 543 pacientes que apresentaram Dengue observou-se que 69,8% apresentaram leucometria inferior a 4.000/mm³. Nos casos de FHD, a leucopenia foi evidenciada precocemente, já no segundo dia da doença. Além disso, na Dengue constata-se a presença de atíпия linfocitária de no mínimo 10%, demonstrando ser este importante marcador inespecífico, além de leucopenia, plaquetopenia e linfopenia com plaquetopenia ocorrendo mais precocemente na FHD (OLIVEIRA et al. 2009).

1.3.6 – Confirmação Laboratorial

Internacionalmente, a classificação final de uma caso de Febre Hemorrágica da Dengue só pode ser feita após confirmação laboratorial. Mesmo durante os períodos epidêmicos em algumas situações o diagnóstico laboratorial precisa ser realizado. E são elas:

- Óbitos;
- Casos com manifestações hemorrágicas espontâneas ou prova do laço positiva, devido à necessidade de confirmação laboratorial para FHD;
- Casos que necessitem de internação;
- Casos com manifestações clínicas não usuais;
- Gestantes;
- Casos com exantema em menores de cinco anos, para diagnóstico diferencial com rubéola e sarampo (BRASIL/MS, 2011).

O processo de descentralização do diagnóstico sorológico de Dengue iniciou-se no ano de 2002, em Goiás é supervisionado e coordenado pelo Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros, Laboratório Central (LACEN/GO). O isolamento viral do vírus Dengue é realizado pela Seção de Virologia LACEN/GO utilizando-se cultivo celular e isolamento do vírus em linhagem celular C6/36 (células de mosquitos

Aedes albopictus), com identificação por imunofluorescência indireta utilizando anticorpos policlonais e monoclonais específicos para os quatro sorotipos do vírus Dengue (GOIÁS/SES, 2010).

Os resultados individuais são encaminhados à Secretaria Estadual de Saúde e às unidades que encaminharam as amostras ao LACEN/GO, posteriormente repassadas aos municípios. As planilhas com os resultados consolidados são enviadas para a Vigilância Epidemiológica Estadual (GOIÁS/SES, 2010). O LACEN/GO realiza também atualmente a Pesquisa do antígeno NS1 e PCR RT do vírus da Dengue.

A realização da Imunohistoquímica e Histopatologia é realizada pelo Instituto Evandro Chagas Pará.

1.4 – Informação

Por informação entende-se como o conhecimento obtido a partir dos dados e que implica em interpretação por parte do usuário ou dado trabalhado ou ainda o resultado da análise e combinação de vários dados. Essa 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 gerem dados oportunos e de qualidade, assim como tenham acesso às informações decorrentes, contribuindo, desta forma, com o acúmulo de seus conhecimentos e conseqüentemente com a divulgação das informações às comunidades (SVS/MS, 2009).

Em 1975, a Lei 6259 instituiu o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, criando o Sistema de Notificação Compulsória de Doenças (SNCD),

com obrigatoriedade da notificação compulsória de algumas doenças de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional vigente. As notificações eram feitas por unidades de saúde, semanalmente, através do Relatório de Doenças de Notificação Obrigatória. Porém, este sistema sempre apresentou problemas de subnotificação (ALVANHAN et al. 2001).

Notificação é “a comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde, feita à autoridade sanitária por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, para fim de adoção de medidas de intervenção pertinentes. Deve-se notificar a simples suspeita da doença sem aguardar a confirmação do caso, que pode significar perda de oportunidade de adoção de medidas de prevenção e controle indicadas. A notificação tem de 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” (SVS/MS/DVE, 2008).

A seleção de doenças que compõe a lista nacional de notificação compulsória é baseada na magnitude do agravo medida pela frequência do mesmo, no potencial de disseminação deste, na medida da letalidade e severidade com relevância social e econômica, na eliminação e controle e nos agravos incluídos no Regulamento Sanitário Internacional (SVS/MS, 2008).

A Dengue compõe a lista nacional de notificação compulsória com um sistema de vigilância que foi implantado no início da década de 80, quando detectado o surto de Roraima (MS Histórico 2009). 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 (Portaria nº 2472 – 31 de agosto de 2010; SVS/MS/DVS, 2008). Nos períodos não epidêmicos, todos os casos suspeitos de Dengue independente do tipo de classificação, deverão ser notificados, investigados e encerrados 60 dias após a notificação.

A Portaria n.104 do Ministério da Saúde de 25 de janeiro de 2011, estabelece que casos de DCC, SCD, FHD, óbitos e Dengue pelo DEN 4 devem ser notificados em

no máximo 24 horas após a suspeita inicial às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Estas deverão informar imediatamente a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL/MS, 2011).

As fichas de notificação e investigação são padronizadas e comuns a adultos e crianças. Caracterizam o instrumento de coleta de dados utilizado pelo sistema de vigilância epidemiológica. Possuem campos de preenchimento de dados pessoais como idade, raça (etnia), sexo, escolaridade e dados referentes ao agravo como sintomas, hospitalização, exames realizados, classificação final, critérios de classificação que pode ser laboratorial ou clínico epidemiológico além da evolução do caso (óbito ou cura) e informações adicionais pertinentes (Anexo 3, 4 e 5).

Nas Américas 78% do total de notificados são do Brasil e 61% de todos os países reportados à OMS (TEIXEIRA et al. 2009).

1.4.1- Sistema de Informação dos Agravos de Notificação

O Sistema de Informação dos Agravos de Notificação (SINAN) foi criado em 1990, para sanar as dificuldades do SNCD, foi concebido e desenvolvido pelo Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), com o apoio técnico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e do Processamento de Dados do Município o PRODABEL (CRUZ et al. 2003). Enquanto sistema de informações, 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 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 (SVS/ MS, 2009).

Suas atribuições incluem coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo sistema de vigilância epidemiológica, fornecendo informações para análise do perfil da 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 através da Portaria GM/MS nº2472 de 31 de agosto de 2010, facultando a estados e municípios incluírem agravos importantes em nível local.

O Sinan foi consolidado em 1993 e em 1998 tornou-se obrigatório através da Portaria Funasa/MS nº 073 de nove de março de 1998 (FUNASA,1998). No ano seguinte foi implantado em todo país, em sistema informatizado. Atualmente contem dados que constituem a fonte oficial de casos (MS- nota técnica nº9).

Entre os anos 2000 e 2006, o sistema operacional Sinan- Windows foi adotado e substituído pelo Sinan-Net em 2007. A migração do Sinan-Windows para Sinan-Net levou a modificações nas fichas de notificação utilizadas na rotina de vigilância para Dengue (Anexo 3) (SVS/MS, 2009).

A ficha adotada na versão Net é um modelo condensado da anterior, mas que descreve características clínicas dos casos classificados como DC, FHD, SCD e DCC. Os dois modelos apresentam em comum dados pessoais, demográficos, classificação final, critérios de confirmação, resultados de exames realizados e detalhes clínicos de complicações, além de informar se houve internação hospitalar e óbito.

As fichas de notificações são preenchidas pelos profissionais de saúde nas unidades assistenciais e encaminhadas á vigilância epidemiológica da região.

A chance 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 é ainda observado principalmente nos casos de menor gravidade (DUARTE e FRANÇA, 2006). Subnotificação é geralmente o mais importante desafio para a obtenção de estimativas confiáveis em relação à Dengue e outras doenças (HALSTEAD; SUAYA; SHEPARD, 2007). Estudo realizado no sul do Vietnã, demonstrou infecção aguda por Dengue aproximadamente seis vezes superior a incidência de suspeitos de Dengue notificados (TIEN et al. 2010).

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 paralelo à realidade vivida pela população (TOLEDO et al, 2006).

A utilização efetiva do Sinan possibilita a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população; e pode fornecer subsídios para explicações causais dos agravos, como a Dengue além de indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas (SAS/MS 2008).

O Sistema contribui para a democratização da informação e isto permite que todos profissionais de saúde tenham acesso à mesma e a disponibilize para a comunidade. Portanto, é um instrumento relevante para auxiliar no planejamento e detectar prioridades de intervenção.



Figura 3: Fluxograma do Sistema de Informação

1.4.2 – Vigilância

As avaliações dos sistemas de vigilância evidenciam os sistemas em seus detalhes, detectando pontos problemáticos e de perspectivas para a formulação de propostas de intervenção para o contínuo aperfeiçoamento da própria vigilância (MORAES e DUARTE, 2009).

No Brasil, a vigilância ocorre de forma padronizada e descentralizada em todos os municípios do país (MORAES e DUARTE, 2009). Quando da identificação de um caso suspeito ou confirmado existe a preocupação da análise individual do caso, o sujeito cede a sua individualidade para o conjunto a que pertence, seja um grupo etário ou outro qualquer. A unidade de estudo não é o indivíduo, mas o grupo (IVERSSON, 1987).

A vigilância funciona em um processo contínuo, sistemático, oportuno e preciso onde o evento gera uma notificação que é convertida em dado e então analisado e interpretado para informar, ser disseminado e indicar ações práticas num fluxograma de recomendações e retroalimentação positiva (BRASIL SVS/MS, 2009d). O serviço de vigilância é fundamental para enfrentamento de moléstias como a Dengue (LUNA, 2002).

Os sistemas de vigilância passiva caracterizam-se por terem como fonte de informação, a notificação espontânea, constituindo o método mais antigo e frequentemente utilizado na análise sistemática de eventos adversos à saúde, e, além disso, são aqueles que apresentam menor custo e maior simplicidade. Porém, tem a desvantagem de ser menos sensível, ou seja, é mais vulnerável à subnotificação, portanto menos representativo (VOGT et al 1983).

1.5 – Relevância

Segundo o pesquisador cubano e autoridade em Dengue, Dr. Éric Martínez-Torres, “Somente com a capacitação de profissionais é possível evitar a alta mortalidade por Dengue em crianças”. A Dengue na faixa etária pediátrica constitui-se um desafio e em um campo de pesquisas a serem desenvolvidas em inúmeros aspectos, dentre eles a melhor definição e delineamento de marcadores de gravidade.

É importante estabelecer e orientar diagnósticos diferenciais de doenças virais em crianças, vale ressaltar os casos de doenças exantemáticas como Rubéola e Sarampo acometendo crianças em zonas endêmicas de Dengue. Com o incremento de casos notificados e infectados graves em nossa capital, faz-se necessário um conhecimento profundo das características clínicas e laboratoriais nesta faixa etária e análise cuidadosa das observações documentadas.

Recentemente foi lançado um protocolo de atendimento que contempla as características de Dengue na população deste estudo, tanto na definição de casos quanto na identificação e predição das complicações. O novo manual técnico de diagnóstico e manejo clínico da Dengue em crianças lançado em 2011 é uma esperança na melhoria da condução destes casos. A cidade de Goiânia é referência para o estado com seus 245 municípios, em atendimento terciário e especializado. Aqui são atendidos além da população residente, todos os casos que necessitem de tratamento intensivo e possui as duas únicas unidades públicas de Terapia Intensiva Pediátrica no Hospital Materno Infantil e Hospital de Doenças Tropicais.

Diante do grande número de casos e notificações realizadas em Goiânia e do desconhecimento dos sintomas mais apresentados pela população infantil, com informações valiosas do Banco de Dados do Sistema de Informação dos Agravos de Notificação, é urgente um estudo com olhar nos aspectos de interesse à pediatria. Com este pretendemos contribuir para uma melhor assistência ao pequeno enfermo, procurando identificar os marcadores clínicos de diagnóstico e gravidade apresentados nas diversas formas clínicas apresentadas pela Dengue.

2 - OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

Identificar os marcadores clínicos e laboratoriais de diagnóstico e gravidade da infecção pelo vírus da Dengue nos casos notificados no período de 2001 a 2009 em menores de 15 anos residentes no município de Goiânia.

2.2 – Objetivos Específicos

- Identificar na população menor de 15 anos residente em Goiânia o número de casos de DC, FHD, SCD, DCC, óbitos e cura notificados entre 2001 e 2009, confirmados laboratorialmente por sorologia e ou Isolamento viral.

- Descrever o número de internações notificadas nesta população e período; descrever o número de prova do laço realizada e sua positividade.

- Descrever os tipos sorológicos encontrados em menores de 15 anos residentes em Goiânia no período de 2001 a 2009.

- Descrever as variáveis: idade, raça, sexo, escolaridade, positividade da prova do laço em menores de 15 anos do município de Goiânia com confirmação laboratorial no período de 2001 a 2009, de acordo com a classificação final.

3 - MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, exploratório de análise quantitativa dos dados notificados na cidade de Goiânia no período de 2001 a 2009. O estudo foi feito utilizando o Banco de Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação no período compreendido de 2001 a 2009, através de dados secundários neste Banco de Dados o qual foi obtido na Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia.

Todas as variáveis estudadas são dados secundários provenientes da Ficha de Investigação de Dengue, digitadas no Sinan e arroladas no banco de dados utilizado, os casos são encerrados na Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, na Diretoria de Vigilância em Saúde, Departamento de Epidemiologia, Sala de Situação Dengue por profissionais Enfermeiros com Especialização em Epidemiologia. A confirmação laboratorial é realizada pelo LACEN/GO e unidades sentinelas e a Histopatologia e Imunohistoquímica pelo Instituto Evandro Chagas Pará.

3.1 - Local do Estudo

Goiânia, capital do estado de Goiás, localizada na Região Centro Oeste do Brasil. Com população estimada em 1.301.892 habitantes em 2010 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com área de 739,42 Km², é a segunda cidade mais populosa da região central do país, a primeira é a capital federal Brasília. O município é responsável pelo maior número de notificações de Dengue dentre os demais do estado chegando a atingir 80% do total de casos. O número de óbitos por

esta moléstia também é maior entre os residentes na capital como informa Secretaria Estadual de Saúde de Goiás.

3.2 - Coleta de Dados

A coleta de informações foi feita na Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia junto à Diretoria de Atenção à Saúde – Diretoria de Vigilância em Saúde – Departamento de Epidemiologia – Sala de Situação – Dengue, no Banco de Dados do Sistema de Informação aos Agravos de Notificação (SINAN), referentes aos casos notificados em Goiânia no período de 2001 a 2009 após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG) protocolo n. 073/2010 (Anexo-1). No ano de 2007 houve mudança na ficha de notificação para Dengue, com diminuição dos campos de 82 para 66, porém foi feito um alinhamento das variáveis entre 2001 e 2006 com 2007 e 2009 utilizando-se o Dicionário de Dados Sinan net e Sinan Windows (Anexo 4).

3.2.1 – Critérios de Inclusão

Menores de 15 anos residentes no município de Goiânia notificados e com confirmação pelo critério laboratorial para Dengue no período de 2001 a 2009.

3.2.2 – Critérios de Exclusão

- Casos concluídos pelo critério clínico epidemiológico;

- Casos procedentes de outras localidades e notificados em Goiânia;
- Casos incompletos referentes à data de nascimento e idade, ou com informação incoerente destas, dupla notificação de menores de 15 anos para Dengue no mesmo período;

3.3.3 - Análise dos dados

Inicialmente os dados foram analisados no programa Excel Microsoft onde procedeu-se a estatística descritiva e quantitativa dos mesmos. Aplicou-se filtro para seleção dos moradores de Goiânia e posteriormente selecionou-se os menores de 15 anos. A estatística analítica foi feita no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. Para análise dos dados sócio demográficos, clínicos e de laboratório foi utilizada o teste de significância estatística *t-student*, adotando o nível de significância de 5%. Foi procedida correlação entre marcadores e evolução clínica designados na classificação final dos casos. Os resultados iniciais encontram-se demonstrados no Anexo 6.

4 – PUBLICAÇÕES

ARTIGO 1

Título: “Dengue em crianças, da Notificação ao óbito”

Autores: Adriana Helena de Matos Abe, Paulo Sérgio Sucasas da Costa, Solomar Martins Marques.

Submetido: Revista Paulista de Pediatria

ARTIGO 2

Título: “Marcadores clínicos e laboratoriais de gravidade da Dengue em Crianças”

Autores: Adriana Helena de Matos Abe, Paulo Sérgio Sucasas da Costa, Solomar Martins Marques.

Submetido: The Pediatric Infectious Disease Journal

INTRODUÇÃO

A Dengue apresenta-se como a doença viral transmitida por artrópode de maior crescimento no mundo. É uma importante causa de morbidade e mortalidade nas zonas tropicais das Américas nas últimas três décadas⁽¹⁾. As viagens internacionais também colocam em risco populações livres do vetor além de atuarem como importantes disseminadores dos tipos virais⁽²⁾. Introduzida no Brasil na década de 80, a dengue tem sido amplamente distribuída em todo território nacional com números crescentes de casos e notificações⁽³⁾. Atualmente circulam em território brasileiro os

quatro sorotipos descritos, DEN 1, 2, 3 e 4 e o mosquito transmissor, *Aedes aegypti*, está presente em todas as regiões.

No ano de 2007 foi observada uma mudança no padrão de gravidade da dengue e um maior acometimento da população menor de 15 anos nas regiões do nordeste e sudeste do país. Entretanto, na região centro-oeste esta tendência ainda não foi observada, e os casos graves tem sido reportados principalmente em adultos^(4,5). O grande número de doentes aliado à circulação viral simultânea dos vários sorotipos são considerados fatores influenciadores de maior gravidade e de deslocamento da doença para faixas etárias mais jovens⁽⁶⁾.

Este estudo analisou todas as notificações realizadas no período de 2001 a 2009 no município de Goiânia, região central do Brasil, em menores de 15 anos com confirmação laboratorial para Dengue. Procurou-se estabelecer marcadores clínicos e laboratoriais de diagnóstico clínico e gravidade para esta população. Os dados obtidos contribuirão para um melhor reconhecimento do quadro clínico da Dengue e no difícil diagnóstico em crianças, além de identificar os marcadores associados com maior gravidade da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado na cidade de Goiânia. Local de importante centro comercial e referência em atendimento especializado de saúde.

Os dados coletados são referentes aos anos de 2001 a 2009 e foram obtidos junto à Secretaria Municipal de Saúde através do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), cujo objetivo é gerenciar informações obtidas rotineiramente pelo sistema de vigilância passiva local por meio de fichas notificadoras de doenças e agravos estabelecidos por determinação governamental da qual faz parte a Dengue.

Foram selecionados inicialmente informações referentes à pacientes residentes em Goiânia e menores de 15 anos. As variáveis sócio demográficas, clínicas e laboratoriais foram analisadas após a verificação do critério de confirmação de dengue utilizado. Foram selecionados somente os casos com Confirmação Laboratorial. Os exames confirmatórios são realizados em laboratórios de referência estadual, Laboratório Central de Goiás (LACEN/GO), unidades sentinelas e Instituto Evandro Chagas no Pará (IEC-PA).

A classificação final de dengue durante os anos analisados seguiu as definições vigentes do Ministério da Saúde: Dengue Clássica (DC), quando da presença de doença febril aguda por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralgias e história epidemiológica compatível). A Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) foi definida com o preenchimento dos seguintes critérios: confirmação laboratorial, febre, trombocitopenia inferior a 100 mil plaquetas por mm^3 , tendências hemorrágicas, extravasamento de plasma com conseqüente aumento do hematócrito com queda deste após tratamento adequado e derrames cavitários. Dengue com Complicações (DCC) foi definida em pacientes que apresentaram manifestações neurológicas graves, disfunção cardiorrespiratória, falência hepática, plaquetopenia inferior a 50.000 mm^3 , hemorragias digestivas, derrames cavitários e leucócitos totais igual ou inferior a 1.000/ mm^3 ; nestes casos a classificação de Dengue clássica foi insatisfatória e não houve como enquadrar os pacientes nos critérios de Febre Hemorrágica. Os casos puderam ser encerrados por critérios clínicos-epidemiológicos ou laboratoriais⁽⁷⁾.

A partir da classificação final obtida, marcadores sócio demográficos, clínicos e de laboratório assinalados foram analisados através de testes de significância estatística (*t-student*), correlacionando os marcadores com a evolução clínica dos pacientes. O nível de significância adotado foi de 5% e o sistema operacional utilizado para análise e processamento inicial de dados foi planilha Excel e posteriormente o *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 17.0 foi utilizado para entrada de dados, processamento e análise estatística final. A obtenção do banco de dados foi

autorizada pela Secretaria Municipal de Saúde após parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

RESULTADOS

O Estado de Goiás possui 246 municípios e entre os anos de 2001 a 2009 foram notificados 222.700 casos de Dengue com 153 óbitos.

No período de 2001 a 2009, foram notificados no município de Goiânia, de acordo com o Sistema de Informações de Agravos de Notificação, 124.794 casos de Dengue; dos quais 113.744 (91%) eram de moradores de Goiânia. Os demais casos foram provenientes de cidades adjacentes. Entre os menores de 15 anos notificados em Goiânia no período descrito foram observados 24.028 casos, sendo que 22.278 destes eram residentes na capital, perfazendo 19,58% do total de moradores da capital notificados neste período de dez anos.

O número de casos notificados em menores de 15 anos passou de 1.248 em 2001 para 4.908 em 2009. Porém em relação ao número total de notificações a média anual dos casos notificados nesta faixa etária foi de 17,8%. O ano de 2007 concentrou 20,0% do total das notificações em pacientes desta faixa etária.

A prova do laço foi realizada em 7.428 (33,34%) do total de notificados em menores de 15 anos em Goiânia e 1.415 (6,36%) informaram não ter realizado este exame. Nos demais casos, (13.435 - 60,30%) o campo não estava preenchido para esta variável. Do total que realizou a prova do laço 1.222 (16,45%) foram descritas como positiva.

Utilizando a variável “ocorreu hospitalização” foram encontradas 1.043 internações na faixa etária estudada, com 955 casos registrados entre os confirmados por laboratório. É importante frisar que o banco de dados de 2007 a 2009 apresentava entrada vazia para tal variável, o que significou uma perda de 58,60%.

A confirmação laboratorial para Dengue na população estudada foi de 10.756; os demais casos foram encerrados pelo critério clínico-epidemiológico.

Entre os casos confirmados por laboratório detectou-se como classificação final em 9.151 (85%): 8.291 (77%) casos de Dengue Clássica; Dengue com Complicações corresponderam a 800 casos (7,4%); Febre hemorrágica do Dengue foi classificada em 44 (0,4%) casos, cuja distribuição em gravidade foi: Grau I - 8 casos, Grau II - 12 casos, Grau III - 8 casos e Grau IV- 1 caso e nos outros 15% ocorreram 16 óbitos (0,14%) neste período e 1.605 (15%) casos não foram classificados. A proporção de casos de óbitos a partir do número de casos de Hemorrágica foi de 36,36%.

A sorologia para IgM foi positiva para Dengue em 1.092 casos de um total de 5.894 que realizaram este exame e IgG reagente foi identificada em 141 casos. O Isolamento Viral foi realizado em 791 casos no período estudado e encontrado os seguintes resultados: DEN 1 – 108 casos, DEN 2- 14 casos DEN 3- 67 casos, os três sorotipos encontravam-se circulando simultaneamente em 2009, com predomínio de DEN 1 com 52 casos. A histopatologia foi realizada e positiva em 4 casos, imunohistoquímica em 2 casos, PCR em 7 casos dos quais 5 foram positivos. O valor do hematócrito encontrado variou entre 21% e 81% com média de 50%, plaquetas abaixo de 100.000 mm³ em 3.743 casos. Entre os casos de óbitos 5 apresentaram plaquetas inferior a 50.000 mm³, 3 casos entre 50 e 100.000 mm³, 4 casos com contagem superiores a 100 mil, e em 4 casos não foi relatado este dado.

As variáveis sócio demográficas foram avaliadas em relação à classificação final e apresentou significância estatística ($p=0,03$) em relação à Raça/Etnia observou-se predominância das formas graves em indivíduos de Raça/etnia branca, seguidas de parda, negra, amarela e indígena. Embora não tenha sido estatisticamente significativa a associação entre formas graves e idade, observou, porém, que foram detectados 50% dos óbitos na população acima de 11 anos de idade. Quando foram analisados formas clínicas e sexo, a distribuição foi semelhante, com predomínio discreto de meninas. Os óbitos ocorreram proporcionalmente mais no sexo masculino (62,5% x 37,5%), como mostra a Tabela 1.

A imunização contra Febre Amarela foi referida em somente 48,82%. A prova do laço mostrou significância para gravidade ($p < 0,001$) e entre os sintomas gerais a febre, cefaléia, exantema, dor retroorbitária, prostração, mialgia, artralgia figuram como os sintomas mais comuns com significância estatística ($p < 0,05$). Dentre os sintomas hemorrágicos, epistaxe e petéquias foram os mais encontrados nas três apresentações clínicas estudadas; o sangramento gastrointestinal ocorreu em número pequeno de casos, porém com significância expressiva ($p = 0,01$). Entre os sinais de alarme, a dor abdominal, ascite, derrames pleural e pericárdico e gengivorragia como sangramento de mucosa foram os mais significativos. Merece destaque o número de pacientes concluídos como Dengue clássica que apresentaram dor abdominal intensa (15,08%). A hepatomegalia dolorosa não demonstrou significância estatística, mas foi mencionada em casos de DC, FHD, DCC e óbitos. Choque hipovolêmico ocorreu em 25% e manifestações neurológicas em 18,75% dos óbitos encontrados. O marcador clínico de alterações neurológicas é relatado em 37 casos, porém sem especificação da alteração sofrida pela criança (Tabela 3).

Sobre os óbitos descritos ao longo dos anos, apesar de representarem apenas 0,14% do total confirmado laboratorialmente, constituem 36,36% dos casos encerrados como FHD e 2% de DCC. Marcadores como febre, cefaléia, náuseas e vômitos, prostração, dor abdominal intensa, hipotensão e manifestações neurológicas aparecem como sintomas mais comuns. Entre os hemorrágicos apenas petéquias são reportados em 6 casos (37,50%) e 8 casos (50%) apresentaram contagem plaquetária inferior à 100.000 por mm^3 . Prováveis óbitos por choque hipovolêmico foram relatados em 4 casos (25%).

Entre os sorotipos analisados o DEN 2 foi responsável pelo maior proporção de sintomas graves como ascite, hemorragias espontâneas, dor abdominal intensa e choque hipovolêmico. Casos com sangramento gastrointestinal foram isolados o DEN 3, petéquias foram mais comuns em DEN 1. Entre os casos de óbitos que fizeram isolamento viral foram detectados DEN 2 e 3 (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A cidade de Goiânia possui, segundo censo do IBGE de 2010, um total de 1.301.892 habitantes e é a área mais severamente afetada por Dengue no estado de Goiás. Durante este estudo observamos aumento anual do número total de notificações que era de 6.677 casos em 2001 e 29.796 casos em 2009. Entretanto, em relação à proporcionalidade de notificações em menores de 15 anos manteve-se em uma média de 17,8%. Somente o ano de 2007 aparece com a maior proporção de notificações nesta população (20%), provavelmente, devido à recirculação e predomínio do sorotipo 3, esta tendência acompanhou todo o país que observou neste mesmo ano um número de casos hospitalizados na população infantil de 53% em relação à de adultos⁽⁸⁾.

Estes dados, entretanto, baseiam-se em números de casos notificados que apesar de ajudarem a detectar as tendências da doença, não fornecem uma imagem clara da magnitude da circulação viral, pois muitos casos são de infecções inaparentes ou não notificados⁽⁹⁾. Inquéritos sorológicos dimensionariam melhor a real magnitude deste problema. Em estudo realizado na mesma região em 2003 foi demonstrado que o sorotipo 3, introduzido em 2002, não foi determinante para a gravidade da doença, apesar dos autores alertarem para esta possibilidade⁽¹⁰⁾.

Nosso estudo não demonstrou relação entre idade e gravidade, porém este dado deve ser cautelosamente interpretado pois 50% dos óbitos notificados no Sinan ocorreram em adolescentes com idade superior a 10 anos, e a análise entre a variável escolaridade e classificação clínica evidenciou que crianças maiores tiveram um risco maior de desenvolver formas mais graves. Porém a gravidade da doença ocorreu em todas as faixas etárias encontradas. A subnotificação e ocorrência de outras doenças exantemáticas mais comuns em lactentes e crianças menores, além da apresentação atípica com sintomas inespecíficos podem ter contribuído para este achado. Mesmo assim é importante orientar protocolos de atendimento e condução dos casos em adolescentes em vigência de febre dentro de uma zona endêmica e reforçar a necessidade de investigação de quadros de febre em crianças menores cujo diagnóstico clínico não tenha sido estabelecido.

Em relação à variável raça, a etnia branca figurou com o maior número de notificações. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE⁽¹¹⁾, cujos dados disponíveis quanto a esta variável são de 2006, a população deste local de estudo distribuía-se nas seguintes categorias: parda com 50,9%, branca com 43,6%, negra com 5,3%, amarela e indígena com 0,2%, caracterizando assim o achado da maioria afetada correspondente à da população. Não podemos afirmar que há uma relação entre esta variável e os resultados encontrados com um efeito protetor ou favorecedor da gravidade da Dengue com o presente estudo.

Em todo caso suspeito de Dengue deve ser realizada a prova do laço. Entretanto, observamos que em somente 33,34% do total de pacientes menores de 15 anos notificados foi realizado este exame. A omissão na realização do teste tem um impacto considerável sobre a detecção de FHD, já que em nosso estudo foi demonstrada a relação entre a positividade da prova e gravidade da doença ($p < 0,001$) concluindo ser este um marcador sensível para a doença. Estes números podem refletir também, indiretamente, na qualidade de atendimento prestada a esta população.

A relação entre os sintomas gerais já descritos pelo Ministério da Saúde e as formas clínicas apresentadas reforçam a necessidade de criteriosa anamnese e exame clínico. Apesar de não ter sido demonstrado relação entre náuseas, vômitos e diarreia com gravidade da dengue, a conjunção desses sinais com a presença de febre devem sempre alertar para Dengue. Estudo com crianças paquistanesas demonstrou que 59,3% destas apresentavam náuseas e este foi o sintoma mais comum entre 219 pacientes estudados; a diarreia foi relatada em 16,3%⁽¹²⁾.

É importante ressaltar que, apesar de não ter sido demonstrado relação entre os achados de hepatomegalia dolorosa e miocardite, estes não devem ser subestimados em pacientes com suspeita clínica de Dengue pois constituem sinais de alarme e complicações de gravidade. Pesquisa realizada na Colômbia com 102 pacientes pediátricos com FHD revelou que 8 apresentaram miocardite, com um caso fatal⁽¹³⁾. Na população estudada ainda não existem estudos sobre a ocorrência de

miocardite, e o número pequeno de casos descritos (13) nas notificações podem ser devido ao desconhecimento desta complicação em particular.

Marcadores clínicos de gravidade como derrame pleural, pericárdico e ascite foram os encontrados nas notificações como sinais de extravasamento vascular e corroboram o que outros estudos^(14,15) já demonstraram em relação a gravidade da doença. Porém, nos óbitos notificados apenas 2 casos mencionam derrames cavitários, destaca-se entretanto o número de pacientes classificados como DC que apresentam estas complicações: ascite em 54 casos, derrame pleural em 9, derrame pericárdico em 3, sinalizando um questionamento quanto à confiabilidade do diagnóstico final.

Em 37 casos são citados alterações neurológicas, nos óbitos 3 casos aparecem com esta complicação, porém não há descrição da complicação encontrada. Já foram descritos hemorragias intracranianas em 3 crianças de um total de 948 que foram hospitalizadas com Dengue, todas apresentaram evolução benigna sem sequelas neurológicas⁽¹⁵⁾. Para a população estudada a pormenorização destes achados seria útil a fim de orientar o manejo na eventual ocorrência destas complicações.

Em relação à classificação final dos casos merecem destaque as falhas observadas nos números finais de DC, DCC e FHD, referidas no Sistema de Notificação. Observamos que marcadores clínicos e laboratoriais oferecem uma margem para uma reclassificação e recontagem final destes casos. Chama a atenção que, 228 casos encerrados como DC referem choque hipovolêmico, que é uma complicação grave. Outros casos também encerrados como DC, apresentaram ascite (54), sangramento gastrointestinal (39), derrame pleural (9) e pericárdico (3) além de manifestações neurológicas (25). Estes casos, segundo o MS, deveriam ser classificados como DCC.

O expressivo número de óbitos em relação aos casos de FHD salienta uma preocupação ainda maior sobre o encerramento dos casos, pois é admissível pelo MS uma taxa de letalidade de apenas 1% para os casos de Dengue Hemorrágica. Os impressionantes 36,36% de óbitos, a partir do número de Febre hemorrágica

encontrados em nosso trabalho podem sugerir uma gestão inadequada e condução insatisfatória de casos graves nesta população e corroboram mais uma vez para a reclassificação final dos mesmos. O choque é apontado como a condição mais frequente de óbitos em crianças e, sintomas de alarme sinalizam para uma deterioração dos pacientes. Medidas terapêuticas podem ser adotadas neste momento e um desfecho fatal pode ser evitado⁽¹⁶⁾.

A reclassificação final dos casos não fez parte dos nossos objetivos, porém, um estudo minucioso, com os novos critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde⁽¹⁷⁾, torna-se imperativo para redefinir a real situação da gravidade da dengue e sua evolução ao longo dos anos em menores de 15 anos em nosso meio.

O preenchimento incompleto das fichas de notificação com ausência de alguns dados importantes foi o ponto crítico deste estudo e fortalece a necessidade do aprimoramento dos profissionais de saúde na disponibilização de dados que seguramente refletirão no mapeamento detalhado do cenário da dengue em nosso meio. Em contrapartida, a obtenção de todos os casos de dengue notificados em menores de 15 anos no período proposto proporcionou uma grande validade externa do estudo.

A circulação simultânea de DEN 1, 2 e 3 o risco iminente da introdução do DEN 4 em nosso meio e uma reclassificação criteriosa podem modificar este cenário de aparente segurança em relação à gravidade da Dengue em crianças na região estudada. O correto e oportuno encerramento dos casos, a investigação dos óbitos suspeitos e principalmente um compromisso sério dos profissionais diante das notificações podem fornecer elementos para estratégias de combate e atendimento eficazes. Os marcadores clínicos e laboratoriais analisados neste estudo servem de alerta para uma suspeição clínica quando do atendimento do paciente pediátrico enfermo, numa zona de alta endemicidade para Dengue, salientando uma atenção e seguimento rigoroso de criança e adolescentes em vigência de quadros febris. Todos os dados analisados reforçam a necessidade de uma vigilância permanente, além de sinalizar para o surgimento cada vez maior, e indesejável, de formas graves e fatais, ainda que potencialmente evitáveis.

REFERÊNCIAS

- 1- San Martín, JL, Brathwaite, O. Zambrano, B. et al –The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. Am. J. Trop. Med hyg, 82 (1), 2010, pp 128-135
- 2- Wilder- Smith A. & Gluber D.J. – Geographic expansion of Dengue : the impact of international travel. Med Clin N Am 92 (2008) 1377-1390.
- 3- Nogueira RMR, Araújo JMG, Schatzmayr HG – Dengue viruses in Brazil, 1986-2006 Rev Panam Salud Publica /Pan Am J Public Health 22 (5), 2007.
- 4- Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB Jr. et al – Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. J Infect Dis 2008 Mar 15; 197 (6): 817-24
- 5- Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML – Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil[*letter*]. Emerg Infect Dis [serial on the internet] 2008 [2011/02/10] Available from <http://www.cdc.gov/EID/content/14/10/1663.htm>
- 6- Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza WV, Marques ET, Cummings DA– From Re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the Dengue epidemic in Brazil.PLOS WWW.plosntds.org January 2011 volume 5 issue 1
- 7- Brasil. Ministério da Saúde, Dengue: Diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança / 3.ed, Brasília, 2007.
- 8- Cavalcanti LP, Vilar D, Santos RS, Teixeira MG - Change in age pattern of persons with Dengue, Northeastern Brazil. Emerg Infect Dis – www.cdc.gov/eid - vol 17 no. 1 january 2011.
- 9- Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML – Dengue: Twenty-five years since reemergence in Brazil. Cad. De Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25 supl. 1:57-578, 2009.

10- Feres VC, Martelli CM, Turchi MD et al – Laboratory surveillance of Dengue virus in Central Brazil, J Clin Virol, vol 37, 3, p.169-173, November 2006.

11- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais, uma análise das condições de vida da população Brasileira 2007.

12- Khan E, Khatib M, Khan N, Nasir A, Ayub S, Hasan R– Demographic and clinical features of Dengue fever in Pakistan from 2003-2007: a retrospective cross-sectional study. PLOS one, www.plosone.org vol5,issue9 september 2010.

13- Salgado DM, Eltit JM, Mansfield Keith DVMS et al – Heart and Skeletal muscle are targets of Dengue Virus Infection, Pediatric Infectious Disease Journal, 29 (3): 238-242, march 2010.

14- Rios DG, Sant'Anna CC, March MFBP et al Pleuropulmonary manifestations of dengue fever in children and adolescents Journal of Pediatric Infectious Disease vol5, n.4 2010.

15- Kulkarni MJ, Sarathi V, Bhalla V, Shipuri D, Acharya U- Clinico-epidemiological profile of children hospitalized with dengue 2010- Indian Journal of pediatrics 2010 oct, vol77 n.10 pag 1103-1107.

16- Torres EM, Anaya ACP, Sandoval EBP -Por qué e cómo mueren los niños con dengue? Rev Cubana Med Trop 2008, 60 (1):40-7.

17- OMS – Organização Mundial da Saúde – Dengue guias para El diagnóstico, tratamiento, prevención y control Nueva edición 2009.

Tabela 1: Avaliação da classificação final de Dengue em menores de 15 anos em Goiânia, Goiás em relação aos marcadores sociais.

Marcadores Sociais		Dengue Clássica	Dengue com Complicações	Febre Hemorrágica da Dengue	Óbito	p
Idade (1)	0 a 5 anos	1.607 - 22,50%	141 - 21,11%	4 - 9,52%	4 - 25%	0,880
	6 a 10 anos	2.283 - 31,96%	227 - 33,98%	10 - 23,81%	4 - 25%	
	11 a 15 anos	3.253 - 45,54%	300 - 44,91%	28 - 66,66%	8 - 50%	
Sexo (2)	Masculino	3.225 - 43,62%	245 - 35,98%	20 - 45,45%	10 - 62,5%	0,185
	Feminino	4.169 - 56,38%	436 - 64,02%	24 - 54,55%	6 - 37,5%	
Raça (3)	Branca	3.107 - 59,41%	316 - 63,33%	16 - 57,14%	1 - 12,5%	0,035
	Negra	337 - 6,44%	27 - 5,33%	--	1 - 12,5%	
	Amarela	163 - 3,12%	17 - 3,35%	12 - 42,86%	--	
	Parda	1.617 - 30,92%	147 - 28,99%	--	6 - 75%	
	Indígena	6 - 0,11%	-	-	-	
Escolaridade (4)	Ensino fundamental incompleto (ciclo1)	131 - 2,40%	8 - 1,57%	1 - 2,86%	-	0,046
	Ensino fundamental completo (ciclo1)	605 - 11,06%	65 - 12,80%	2 - 5,71%	1 - 10%	
	Ensino fundamental incompleto (ciclo2)	1.758 - 32,59%	150 - 29,53%	7 - 20%	4 - 40%	
	Ensino fundamental completo (ciclo2)	1.782 - 32,58%	164 - 32,28%	13 - 37,14%	5 - 50%	
	Ensino médio incompleto	804 - 14,70%	81 - 15,94%	10 - 28,57%	--	

1 Total de 7.869 casos que estavam preenchidos corretamente para este marcador.

2 Total de 8.135 casos preenchidos para este marcador.

3 Total de 5.773 casos preenchidos para este marcador.

4 Total de 6.021 casos preenchidos para este marcador.

Tabela 2: Avaliação da classificação final de Dengue em menores de 15 anos em Goiânia, Goiás em relação aos Marcadores Clínicos.

Marcadores Clínicos	DC	%	DCC	%	FHD	%	OBITO	%	p
Esteve com dengue antes?	587	7,08	67	8,38%	3	6,82%	1	6,25%	0,134
Vacinado (Febre Amarela)	4.778	57,63%	465	58,13%	24	54,55%	4	25,00%	0,860
Prova do laço positiva	687	8,29%	224	28,00%	26	59,09%	1	6,25%	0,000
Febre	7.112	85,78%	656	82,00%	44	100,00%	9	56,25%	0,000
Cefaléia	6.771	81,67%	634	79,25%	35	79,55%	5	31,25%	0,000
Exantema	1.861	22,45%	220	27,50%	25	56,82%	0	-	0,011
Naúseas e vômitos	4.687	56,53%	482	60,25%	33	75,00%	6	37,50%	0,199
Dor retroorbitária	5.203	62,75%	493	61,63%	32	72,73%	1	6,25%	0,000
Prostração	5.759	69,46%	549	68,63%	38	86,36%	8	50,00%	0,000
Mialgia	6.350	76,59%	598	74,75%	36	81,82%	2	12,50%	0,000
Artralgia	5.322	64,19%	502	62,75%	24	54,55%	2	12,50%	0,000
Diarréia	1.748	21,08%	225	28,13%	14	31,82%	2	12,50%	0,302
Epistaxe	217	2,62%	85	10,63%	7	15,91%	1	6,25%	0,000
Petéquias	385	4,64%	117	14,63%	11	25,00%	6	37,50%	0,000
Gengivorragia	92	1,11%	104	13,00%	8	18,18%	1	6,25%	0,000
Metrorragia	81	0,98%	5	0,58%	5	11,62%	0	-	0,198
Hematúria	44	0,53%	21	2,62%	2	4,54%	0	-	0,073
Ascite	54	0,65%	7	0,88%	2	4,54%	1	6,25%	0,001
Derrame pleural	9	0,11%	3	0,38%	4	9,09%	0	-	0,005
Derrame pericárdico	3	0,04%	2	0,25%	1	2,27%	1	6,25%	0,001
Dor abdominal intensa	1.250	15,08%	233	29,13%	12	27,27%	4	25,00%	0,001
Hepatomegalia dolorosa	127	1,53%	31	3,88%	2	4,55%	2	12,50%	0,301
Miocardite	11	0,13%	2	0,25%	0	0,00%	0	0,00%	0,229
Hipotensão	160	1,93%	54	6,75%	5	11,36%	4	25,00%	0,010
Choque Hipovolêmico	228	2,75%	6	0,75%	2	4,55%	4	25,00%	0,012
Manifestações Neurológicas	25	0,30%	9	1,13%	0	0,00%	3	18,75%	0,008
Outros Sintomas	31	0,37%	6	0,75%	0	0,00%	0	0,00%	0,018
Hemorragias espontâneas	103	1,24%	31	3,88%	3	6,82%	2	12,50%	0,034
Óbitos	0	0	12	1,50%	4	9,09%	16	100,00%	

DC- Dengue Clássica; **DCC-** Dengue com Complicações; **FHD-** Febre Hemorrágia da Dengue.

Tabela 3: Avaliação dos marcadores clínicos da Dengue em menores de 15 anos em Goiânia, Goiás em relação aos Sorotipos virais identificados.

Marcadores Clínicos	DEN 1	%	DEN 2	%	DEN 3	%	p
Febre	107	99,07%	14	100%	66	98,51%	0,045
Cefaléia	93	86,11%	12	85,71%	61	91,04%	0,003
Exantema	35	32,40%	3	21,43%	18	26,87%	0,032
Dor Retróorbitaria	64	59,26%	11	78,57%	49	73,13%	0,015
Prostração	82	75,93%	13	92,86%	51	76,12%	0,421
Mialgia	88	81,48%	13	92,86%	55	82,09%	0,187
Artralgia	65	60,19%	11	78,57%	46	68,66%	0,001
Naúseas e Vômitos	61	56,48%	9	64,29%	38	56,72%	0,254
Ascite	0	0,00%	1	7,14%	0	0,00%	0,002
Hemorragias espontânea	1	0,92%	1	7,14%	3	4,48%	0,082
Sangramento Gastrintestinal	0	0,00%	0	0,00%	3	4,48%	0,652
Hematúria	1	0,93%	0	0,00%	1	1,49%	0,070
Prova do Laço	26	24,07%	3	21,43%	13	19,40%	0,483
Metrorragia	1	0,93%	1	7,14%	1	1,49%	0,137
Gengivorragia	1	0,93%	0	0,00%	3	4,48%	0,058
Petéquias	15	13,89%	0	0,00%	2	2,99%	0,366
Epistaxe	6	5,56%	0	0,00%	3	4,48%	0,022
Diarréia	13	12,04%	0	0,00%	12	17,91%	0,007
Hepatomegalia Dolorosa	3	2,78%	0	0,00%	1	1,49%	0,094
Dor abdominal intensa	30	27,78%	8	57,14%	9	13,43%	0,010
Hipotensão	3	2,78%	0	0,00%	1	1,49%	0,109
Choque Hipovolêmico	8	7,41%	4	28,57%	1	1,49%	0,004
Óbitos	0	0,00%	1	7,14%	1	1,49%	0,318
Total	108		14		67		

5- CONCLUSÕES

Foram identificados marcadores clínicos de Dengue na população estudada, com alta prevalência de sintomas como febre, cefaléia, mialgia, artralgia, dor retroorbitária, prostração, náuseas e vômitos. Sinais de gravidade que reportam sangramento e extravasamento plasmático também foram documentados, com número maior de pacientes que apresentaram epistaxe e ascite. Dentre os sinais de alerta chama a atenção aqueles que, quando presentes apresentaram como confirmação final, Dengue Clássica. Os exames laboratoriais não estavam descritos em todas as notificações, e foi uma variável limitadora do estudo; foram encontrados três sorotipos DEN 1, 2 e 3, circulando simultaneamente em 2009. Houve uma perda considerável na variável internação devido ao não preenchimento desta no Banco de Dados referente aos anos de 2007 a 2009; a classificação sócio demográfica sofreu variação no número de indivíduos, pois dependia de seu completo preenchimento para as variáveis analisadas. Destacam-se o número de adolescentes notificados e o baixo número de cobertura vacinal para Febre Amarela. Esta última não considerada nos objetivos deste estudo, mas preocupante numa área de presença importante do mosquito *Aedes aegypti*.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de mortes por Dengue registrado em Goiás em 2010 foi o maior nos últimos 10 anos. A Dengue não se oculta em setores distintos da sociedade, mas coloca em risco toda a população. Não é uma doença benigna e de fácil suspeição e diagnóstico, mas uma entidade que exige amplo conhecimento e raciocínio mesmo em uma área endêmica.

Não ficaremos livres de seu poder avassalador tão cedo. A vacina, estudada desde o início do século passado ainda é uma realidade distante. A tão divulgada tropicalidade de seu acometimento não é segurança para países livres do vetor. As pesquisas devem avançar não somente no sentido de prevenção e cura, mas sobretudo no conhecimento das nuances e peculiaridades de seu espectro e manifestações.

Trazer à tona estes dados com certeza possibilitará uma visão da realidade enfrentada em nosso meio, fornecer base para outras pesquisas e armas para o combate às situações de gravidade, diminuindo o ônus que é imposto e principalmente contribuindo para a redução de óbitos de vidas tão preciosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM et al. Maternal and perinatal outcomes of Dengue in Port Sudan, Eastern Sudan. *Virology Journal*, v.7, p.153, 2010.

ALVANHAM et al. Vigilância Epidemiológica, *Bases da Saúde Coletiva*, capítulo 11, 2001.

AMITA, J. e CHATURVEDI U. Dengue in infants: an overview. *FEMS – Immunology & Medical Microbiology*, v.59, p.119-130, 2010.

ANANTAPREECHA et al. Serological and virological features of Dengue fever and Dengue haemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002. *Epidemiology Infection*, v.133, p.503-507, 2005.

BADII et al. Ecology and history of Dengue in Americas. *Daena International Journal of Good Conscience*, v.2, n.2, p.248-273, 2007.

BARATA, R.C.B. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. *Revista de Saúde Pública*, v.31, n.5, p.531-537, 1997.

BARRETO et al. Spread pattern of first dengue epidemic in city of Salvador, Brazil. *BMC Public health*, v.8, n.51, fev. 2008.

BARRETO, M.L. e TEIXEIRA, M.G. Dengue no Brasil: Situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisas. *Estudos Avançados*, v.22, n.64, 2008.

BARROS et al. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.30, n.5, p.363-366, 2008.

BECERRA, C.E.F. e OSPINA, M.A.B. Dengue em recém nascidos: apresentação de dos casos em Neiva (Huila, Colombia) y revisión de La literatura. **Revista Colombiana de Obstetricia e Ginecologia**, Bogotá, v.6, n.1, jan-mar, 2010.

BESERRA et al. Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culidae) em águas com diferentes características. **Iheringia, Série Zoológica**, Porto Alegre, v.99, n.3, p.281-285, set, 2009.

BICH CHAU et al. Clinical and virological features of Dengue in vietnamise. **PLOS – Neglected Tropical Diseases**, v.4, n.4, abr. 2010.

BRAGA, I.A. e VALLE, D. *Aedes aegypti*: history of control in Brazil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.16, n.2, jun, 2007.

BRASIL – Nota Técnica n.118/2010- Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde.

BRASIL – Ministério da Saúde, Chikungunya, perguntas e respostas Portal da Saúde, dezembro de 2010.

BRASIL – Ministério da Saúde Portaria 104, 25 de janeiro de 2011.

BRASIL - Ministério da Saúde, Dengue: **Diagnóstico e manejo clínico: criança**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Brasília – Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde , Diretoria Técnica de Gestão, **Dengue diagnóstico e manejo clínico**, 2.ed Brasília, 2005, 24p.

BRASIL – Ministério da Saúde – Fundação Nacional de Saúde, **Dengue Diagnóstico e Manejo Clínico**, Brasília, 2002, 28p.

----- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Informe Epidemiológico da dengue** – Análise de Situação e tendências, 2010.

----- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, nota técnica n.153, **Atualização da Investigação de caso suspeito de sarampo em João Pessoa/PB** – 22 de outubro de 2010.

----- Ministerio da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 7. Edição, Brasília, 2009.

----- Ministério da Saúde secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 6. Edição, Brasília 2005.

----- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Dengue decifra-me ou devoro-te**, Brasília, 2.Edição, 2009.

----- Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde, **Análise de Situação e Tendências**, 2010.

-----Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica, **Diretrizes Nacionais para a prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**, Brasília, 2009, 160p.

----- Ministério da Saúde, Fundação nacional de Saúde, **Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD)**, Brasília 2009, 32p.

BRICKS, L.F. Dengue vaccines perspectives. **Pediatria**, São Paulo, v.26, n.4, p.268-281, 2004.

CAMACHO et al. Estudio de algunas propiedades biológicas de 3 cepas de Dengue 2 com diferencias em SUS secuencias nucleotídicas. **Revista Cubana Medicina Tropical**, v.51, n.3, p.177-180, 1999.

CÂMARA et al. Estudo retrospectivo (histórico) da Dengue no Brasil: Características regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.40, n.2, p. 192-196, mar-apr, 2007.

CAMPAGNA et al. Etiologia de exantema em crianças em uma área endêmica de dengue. **Jornal de Pediatria**, v.82, n.5 set-out. 2006.

CENTENO, L.A.V, QUIJANO, F.A.D e VEJA, R.A.M. Utilidad de La velocidad de sedimentación globular em El diagnóstico temprano Del dengue em um área endêmica. **Asociación Colombiana de Infectología**, v.11, n.4, p.151-158, 2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Epidemiology Dengue, 2010.

----- Enfermedades y afecciones – Hoja de datos sobre el Dengue, 2010.

CHIEFFI, P.P. Algumas questões decorrentes da reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.1, n.3 july-sept. 1985.

CORTIÑAS et al. Dengue Hemorrágico. Estudio clinic de 200 pacientes. **Revista Cubana de Medicina**, v.38, n.1, p.13-18, 1999.

CRUZ et al. Dengue and primary care: a tale of two cities. **Bulletin World Health Organization**, v.88, n.4, p.244, 2010.

CUMMINGS et al. Dynamic effects of antibody-dependent enhancement on the fitness of viruses. **Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America**, v.102, n.42, p.15259-15264, 2005.

CUNHA et al. Dengue infection in Paracambi State of Rio de Janeiro, 1990-1995. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.30 n.5, sept-oct, 1997.

DONALÍSIO, M.R. e GLASSER, C.M. Vigilância entomológica e controle de vetores do Dengue. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n.3, p.259-272, 2002.

DUARTE, H.H.P. e FRANÇA, E.B. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da Dengue em Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública*, v.40, n.1, p. 134-142, 2006.

ERICKSON et al. A dengue model with a dynamic Aedes albopictus vector population. **Ecological Modelling**, v.221, n.24, p.2899-2908, dez. 2010.

FERES et al. Laboratory surveillance of Dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. **Journal of Clinical Virology**, v.37, n.3, p. 179-183, November, 2006.

FERREIRA, B.J; SOUZA, M.F.M; FILHO, A.M.S. e CARVALHO A.A. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.14,n.3, p.916-927, 2009.

FERREIRA et al. Manifestações neurológicas de Dengue: estudo de 41 casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.63, n.2b, june, 2005.

FIGUEIREDO et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of case control study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.4, n.6, p.699, jun, 2010.

FIGUEIREDO, L.T. Febres hemorrágicas por vírus no Brazil, **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.39, n.2, p. 203-210, mar-apr, 2006.

FIGUEIREDO, L.T.; CARLUCCI, R.H.; DUARTE, G. Estudo prospectivo com lactentes cujas mães tiveram Dengue durante a gravidez. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v.36, n.5, p. 417-421, 1994.

FIRMIDA, M.C. Derrame Pleural na Criança com Dengue. **Acta Scientiae Medica Online**, v.1, n.1, p.35-43, 2008.

FORSHEY et al. Dengue virus serotype 4, Northeastern Peru, 2008. ***Emergence Infectious Diseases***, v.15, n.11, p.1815-1818, nov 2009.

FRANCO et al. The Dengue threat to the United States. ***Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice and Science***, v.8, n.3, p.273-276, 2010.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE – Funasa, ***Histórico da presença do Aedes aegypti e Aedes albopictus no Brasil***, p.23-25, fev, 2001.

GAO, X.; NASCI, R.; GUODONG, L. The neglected arboviral infections in Mainland China. ***PLOS – Neglected Tropical Diseases***, v.4 n.4 abr, 2010.

GIBBONS, V. R. Dengue Conundrums. ***International Journal of Microbiology Agents***, v.36, suplemento 1, p.36-39, novembro, 2010.

GLUBER, D.J. Epidemic Dengue/ Dengue hemorrhagic fever. ***Science Direct – Trends Microbiology***, v.10, n.2, p.100-103, february, 2002.

GLUBER, D.J. Dengue and Dengue hemorrhagic fever. ***Clinical Microbiology Reviews***, v.11, n.3, p. 480-496, july, 1998.

GOIÂNIA - Secretaria Municipal de saúde, Informe técnico das atividades realizadas do plano de intensificação de controle da Dengue em Goiânia. Atualizada em 10 de março de 2010.

GOIÁS - Secretaria Estadual de Saúde, ***Série Histórica dos casos notificados de Dengue Goiás 1986-2008***, 2008.

----- Secretaria Estadual de Saúde, ***nota técnica n.09***, Alerta sobre unidades referência para diagnóstico e tratamento dos casos de FHD e formas graves de doença, novembro, 2008.

-----Secretaria Estadual de Saúde Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros LACEN/SES/GO – **Manual da Descentralização do Diagnóstico Sorológico de Dengue**, Goiânia, fev. 2010.

----- Secretaria Estadual de Saúde- Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros LACEN/SES/GO – **Manual da Descentralização do Diagnóstico Sorológico de Dengue**, Goiânia, fev. 2010.

GOMBER et al. Hematological observations as diagnostic markers in Dengue hemorrhagic fever a reappraisal. **Indian Pediatrics**, v.38, p.477-481, 2001.

GUILARDE et al. Dengue and Dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. **The Journal Infectious Diseases**, v.197, p.817-824, 2008.

GURUGAMA et al. Dengue viral infection. **Indian Journal of Dermatology**, v.55, n.1, p.68-78, jan-mar, 2010.

GUZMÁN, A. e ISTÚRIZ R.E. Update on the global spread of dengue. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.36, suplemento 1, p.40-42, 2010.

GUZMÁN et al. Effect of age on outcome of secondary Dengue 2 infections. **International Journal of Infectious Diseases**, v.6, n.2, p.118-124, june, 2002.

GUZMÁN et al. Dengue in Nicaragua, 1994: reintroduction of serotype 3 in the Americas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v.1, n.3, mar, 1997.

GUZMÁN et al. Casos mortales de dengue hemorrágico em Cuba. **Boletín de La Oficina Sanitaria Panamericana**, v.97, n.2, p.111-117, 1984.

GUZMÁN, M.G.; GARCIA G.; KOURI G. Dengue y fiebre hemorrágica Del Dengue, um problema de salud mundial. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v.60, n.1, p. 5-16, 2008.

GUZMÁN, M.G. e KOURI, G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.102, n.6, p.522-523, june, 2008.

GUZMÁN, M.G. e KOURI, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons in the challenges. **Journal of Clinical Virology**, v. 27, n.1, p. 01-13, may, 2003.

GUZMÁN, M.G. e KOURI, G. Dengue: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, v.2 n.33, p. 33-42, jan 2002.

GUZMÁN, M.G.; KOURI, G.; GONZÁLEZ, J.R.B. La emergencia de la fiebre hemorragica del dengue en las Americas. Reemergencia Del Dengue. **Revista Cubana Medicina Tropical**, v. 51, n.1 p. 5-13, apr, 1999.

GUZMÁN, M.G.; KOURI, G.; HALSTEAD, S.B. Do escape mutants explain rapid increases in Dengue case fatality rates within epidemics? **The Lancet**, v.355, n.27, p.1902-1903, may 2000.

GUZMÁN, M. G.; VÁZQUEZ, S.; KOURI, G. Dengue: Where are we today? **Journal of Medical Sciences**, Malaysian, v.16 n.3, july-set, 2009.

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

HALSTEAD, S.B. Antibodies determine virulence in Dengue. **Immunity and pathogenesis of Viral hemorrhagic fevers Annals of the New York academy of Sciences**, v. 1171, p. 48-56, 2009.

HALSTEAD, S.B. Nosocomial Dengue in health-care workers. **The Lancet**, v.371 n.9609 p.299, 2008.

HALSTEAD, S.B. Dengue. **The Lancet**, v.370, n.10, p. 1644-1652, nov, 2007.

HALSTEAD, S.B. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? **Revista Panamericana Salud Publica**, v.6, p. 407-415, 2006.

HALSTEAD et al. Dengue hemorrhagic fever in infants. Research opportunities ignored. **Emergence Infectious Disease**, v.8, (Serial Online), dec. 2002.

HALSTEAD, S.B. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, Habana, v.54, n.3, sep-dec, 2002.

HALSTEAD, S.B. Pathogenesis of Dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v.239, n.4839, p. 476-481, 1988.

HALSTEAD, S.B. Dengue and hemorrhagic Fevers os Southeast Asia. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v.37, n.6, p.434-454, june 1965.

HENCHAL, E.A. e PUTNAK, J.R. The Dengue viruses. **Clinical Microbiology Reviews**, v.3, n.4, p.376-396, oct, 1990.

HUBERT, B. e HALSTEAD S.B. Dengue 1 virus and Dengue hemorrhagic fever, French Polynesia, 2001. **Emerging Infectious Diseases**, v.15, n.8, august 2009.

IVERSSON, L.B. Significado do estudo de caso em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, v.3, n.1, p.16-21, jan-mar, 1987.

JAIN, A. e CHATURVEDI, U.C. Dengue in infants: na overview. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v.59, n.2, p.119-120, july, 2010.

KOURI et al. Sociedad, economía, inequidades y dengue. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 59, n.3, sep-dic, 2007.

KOURI, G.; GUZMÁN, M.G.; BRAVO, J. Dengue hemorragico en Cuba: cronica de una epidemia. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.100, n.3, p.322-329, mar 1986.

KULKARNI et al. Clinico epidemiological profile of children hospitalized with Dengue. **Indian Journal of Pediatrics**, v.77, n.10, p.1103-1107, out. 2010.

KUMAR et al. Prolonged neonatal cholestasis: a rare manifestation of Dengue fever. **The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology**, v.9, n.1, 2008.

KUMARIA, R. Correlation of disease spectrum among four Dengue serotypes: a Five years hospital based study from India. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, v.14, n.2 mar-apr. 2010.

LAGUARDÍA et al. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): Desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.13, n.3, p.135-147, jul-set, 2004.

LEVI et al. Evaluation of a commercial real-time PCR Kit for detection of Dengue virus in samples collected during an outbreak in, Goiânia, Central Brazil, in 2005. **Journal Clinical Microbiology**, v.45, n.6, p. 1893- 1897, 2007.

LUNA, E.J.A. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n.3, p.229-243, 2002.

LUPI, O.; CARNEIRO, C.G.; COELHO, I.C.B. Manifestações mucocutâneas da Dengue. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v.82, n.4, p.291-305, 2007.

MACIEL, J.I.; SIQUEIRA, J.B.; MARTELLI, C.M.T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical**, v.37, n.2 p.111-130, maio-jun, 2008.

MAROUN et al. Case report: vertical Dengue infection. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.84, n.6, p. 556-559, 2008.

MARTINA, B.E.E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A.D.M.E. Dengue vírus pathogenesis: na integrated view, ***Clinical Microbiology Reviews***, p. 564-581, oct, 2009.

MARTÍN, et al. The epidemiology of Dengue in the Americas over the last three decades a worrison. ***American Journal Tropical Medicine and Hygiene***, v.82, n.1, p.128-135, 2010.

MARTINEZ et al.(a) Dengue hemorrágico em el niño. ***Cadernos de Saúde Pública***, Rio de Janeiro, v.3, n.2, p. 158-180, june, 1987.

MARTINEZ et al. Algunos aspectos clínicos durante La epidemia de Dengue hemorrágico em Cuba. ***Cadernos de Saúde Pública***, v.3, n.2 june, 1987.

MARTÍNEZ-TORRES, E. Dengue. ***Estudos Avançados***, São Paulo, v.22, n.64, p.33-52, Dec. 2008.

MARTÍNEZ-TORRES, E. Dengue y Dengue hemorrágico: aspectos clínicos. ***Salud Pública Del México***, v. 37 suplemento p.29-44, 1995.

MÉNDEZ, A. e GONZÁLEZ, G. Manifestaciones clínicas inusuales Del Dengue hemorrágico em niños. ***Biomédica***, v.26,n.001, p.61-70, marzo, 2006.

MIAGOSTOVICH et al. Complete genetic characterization of a Brazilian Dengue vírus type 3 strain isolated from a fatal outcome. ***Memórias do Instituto Oswaldo Cruz***, v.101, n.3, may, 2006.

MIAGOSTOVICH et al. Molecular typing of Dengue vírus type 2 in Brazil. ***Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo***, v.45, n.1 jan-fev, 2003.

MORAES, G.H.; DUARTE, E.D. Análise da concordância dos dados de mortalidade por Dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil, 2000-2005. ***Cadernos de Saúde Pública***, v.25, n.11, p.2354-2364, Nov. 2009.

MOURÃO et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: report of two cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.37 n.2 mar 2004.

NASCIMENTO, N.E.S. Carga econômica da Dengue em países endêmicos. **Tese de Doutorado**, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2009.

NATAL, D. Bioecologia do *Aedes aegypti*. **Biológico**, São Paulo, v.64, n.2, p.205-207, jul-dez, 2002.

NETO et al. *Aedes albopictus* (S) in the region of São José do Rio Preto, SP, Brazil: a study of its infestation in an area where *Aedes aegypti* was already established and a discussion of its role as a possible vector of dengue and yellow fever. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, v.35, n.4, p.351-357, jul-ago, 2002.

NOGUEIRA, R.M.; ARAÚJO, J.M.G.; SCHATZMAYR, H.G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Revista Panamericana Del Salud Publica**, Washington, v.22, n.5 nov, 2007.

NOGUEIRA, R.M.; MIAGOSTOVICH, M.P.; SCHATZMAYR, H.G. Molecular epidemiology of Dengue viruses in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública** v.16, n.1 jan-mar, 2000.

NOGUEIRA, S.A. O desafio do diagnóstico da Dengue em crianças. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.81, n.3, may-june, 2005.

NOISAKRAN et al. Cells in Dengue vírus infection in vivo. **Hindawi Publishing Corporation Advances in Virology**, v.2010, 2010.

OLIVEIRA et al. Alterações hematológicas em pacientes com Dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.6, p. 682-685, Nov-dez, 2009.

OLIVEIRA, M.J.C. et al. Frequencia de sarampo, rubéola, dengue e eritema infeccioso entre casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no

período de 2001 a 2004. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.41, n.4 July-aug, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – Nota descritiva n.117, marzo, 2009.

OSANAI, C.H. A epidemia de dengue em Boa Vista, território federal de Roraima, 1981-1982. *Dissertação de Mestrado*, 1984.

PEDIATRIC DENGUE VACCINE INITIATIVE ABOUT **DENGUE** 2010.

PEDRO, A. O Dengue em Nictheroy. *Brazil – Médico*, Anno23, v.1, n.13, p. 174-177, mar, 1923.

PEDROSO, E.R.P. e ROCHA, M.O.C. Emerging and reemerging infectious. *Revista Médica de Minas Gerais*, v.19, n. 2, p.140-150, 2009.

PONTES, R.J.S. e RUFFINO-NETO, A. Dengue in urban locality of Southeastern Brazil: epidemiological aspects. *Revista de Saúde Pública*, v.28, n.3, p. 218-227, 1994.

RAMOS, E.F. Blood banking and Dengue fever. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.30, n.1 jan-feb, 2008.

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

RIVERA, A.H. e RODRIGUES, A.P. Updating in the epidemiological and clinical aspects of Dengue. *Revista Cubana de Salud Publica*, v.36, n.1, p.149-164, 2010.

ROCCO, M.I.; BARBOSA, M.L.; KANOMATA, E.H.N. Simultaneous infection with Dengue 1 and 2 in a brazilian patient. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.40, n.3, p. 151-154, may-june, 1998.

ROCCO, M.I.; KAVAKAMA, B.B.; SANTOS, C.L.S. First isolation of Dengue 3 in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.43, n.1, jan-fev, 2001.

RODRIGUES et al. É possível identificar a Dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde? **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, p.209-215, 2005.

ROCHA, L.A. e TAUIL, P.L. Dengue em crianças: Aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas no período de 2006- 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.1, p.18-22 jan-fev, 2009.

ROSS, T.M. Dengue vírus. **Science Direct – Clinics in Laboratory Medicine**, v.30, n.1, p. 149-160, mar 2010.

SALGADO et al. Heart and skeletal muscle are targets of Dengue virus infection. **Pediatric Infectious Diseases**, v.29, n.3, p.238-242, mar, 2010.

SALGADO et al. Mortalidad por dengue hemorrágico em niños em Colombia: más Allá Del choque. **Infectio**, v.12, n.1, p.249-255, 2008.

SAMAYOA, E.O.; RAMOS, C.; GONZÁLEZ, O. Dengue y embarazo. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas**, Julio-diciembre, 2006.

SCHATZMAYR H.G. Viroses emergentes e reemergentes. **Cadernos de Saúde pública**, v.17 (Suplemento), p.209-213, 2001.

SHEPARD et al. Economic Impacto of Dengue Illness in the Americas. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.84 (2) pp.200-207, feb. 2011.

SERRANO, H.P.; CABALLERO, M.E.V.; PORTUONDO, T.M.A. Dengue hemorrágico en Dengue primário. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v.53,n.1, p.59-62, ene-abr, 2001.

SERUFO et al. Dengue: a reappraisal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.35, n.5, sep-oct, 2000.

SERAVALI et al. Ruptura esplênica espontânea devido à Dengue: relato de dois casos. **Jornal Brasileiro de Doenças Infecciosas**, v.12, n.6, 2008.

SINGH et al. NS1 antigen as an early diagnostic marker in dengue: report from India. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.68, p.50-54, 2010.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.2, supl, may, 2007.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAM)-Epidemiologia, Vigilância em Saúde.

SIQUEIRA et al. Cost of Dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, v.80 n.5, p.846-855, 2009.

SIQUEIRA et al. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emergence Infectious Diseases** v.11, n.1, jan, 2005.

SIQUEIRA et al. Household survey of Dengue infection in Central Brazil: Spatial point pattern analysis and risk factors assessment. **American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, v.71, n.5, p.646-651, 2004.

SOARES et al. Oligosymptomatic Dengue infection a potential cause of Guillain Barré syndrome. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.66, n. 2-A, p. 234-237, 2008.

SOUZA et al. Colecistite alitiásica por Dengue. Relato de casos. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.7. p.56-59, 2009.

SOUZA, S.S.; SILVA, I.G.; SILVA, H.H.G. Association between Dengue incidence, rains fall and larval density of *Aedes aegypti*, in the State of Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n. 2, p. 152-155 mar-abr, 2010.

STEPHENSON, J.R. Understanding Dengue pathogenesis: implicit for vaccine design. **Bulletin World Health Organization**, Genebra, v.83, n.4 abr. 2005.

TAUIL, P.L. Dengue: desafios para o seu controle. **Brasília Médica**, v.45, n.1, p3-4, 2008.

TAUIL, P.L. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, n.3, p. 275-277, mai-jun, 2006.

TAUIL, P.L. Aspectos críticos do controle do Dengue no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n.3, mayo- june, 2002.

TAUIL, P.L. Urbanização e ecologia da Dengue. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17 (suplemento), p.99-101, 2001.

TEIXEIRA et al. Dengue: twenty-five yars since reemergence in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.25, suplemento 1, 2009.

TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L.; GUERRA, Z. Epidemiology and preventive measures of Dengue. **IESUS**, v.8, n.4, p.5-33, 1999.

TIEN et al. A prospective cohort study of Dengue infection in schoolchildren in Long Xuyen, Viet Nam. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.104, p.592-600, 2010.

TOLEDO et al. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.22, n.5, p.933-940, mai, 2006.

TORRES, J.R. e CASTRO, J. The health and economic impact of Dengue in Latin America. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, sup. 1, p.523-531, 2007.

UJVARI, S.C. A história da disseminação dos microorganismos. **Estudos Avançados**, São Paulo, v.22, n.64, dec 2008.

VABO et al. Achados ultra-sonográficos abdominais em pacientes com Dengue. **Radiologia Brasileira**, v.37, n.3, maio-jun. 2004.

VALDÉS et al. La epidemiologia Del Dengue y Del Dengue hemorrágico em Santiago de Cuba, 1997. **Revista Panamericana Del Salud Pública**, Washington, v.6, n.1, July, 1999.

VASCONCELOS et al. Epidemia de febre Clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína no Tocantins, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.35, n.2, p.141-148, mar-abr, 1993.

VÁZQUEZ et al. Serological markers during dengue 3 primary and secondary infections. **Journal of Clinical Virology**, v.33, n.2, p.132-137, june, 2005.

VÁSQUEZ et al. Elisa de inhibición. Su utilidad para clasificar um caso de Dengue. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, Habana, v.49 n.2, mayo-ago, 1997.

VOGT, L.R; LARUE, D; KLAUCKE, D.N; JILLSON, D.A. Comparison of na Active and Passive Surveillance System of primary, Care Providers for hepatitis, measles, Rubeolla, and Salmonellosis in Vermont. **American Journal of Public Health** v.73, n.7 p. 795-797, 1983.

WHITEHORN, J. e FARRAR, J. Dengue. **British Medical Bulletin**, v.95, p. 161-173, 2010.

WILDER-SMITH, A. e GLUBLER, D. Geografic expansion of Dengue: the impact of international travel. **Medical Clinics of North America**, v.92, n.6, p. 1377-1390, nov, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue orientações para o diagnóstico, tratamento, prevenção e controle. Genebra, 2009.

----- Dengue y Dengue hemorrágico, 2009.

YOUNG et al. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue vírus protein NS1 in the será of infected patients. ***Journal of Clinical Microbiology***, v.38, n. 3, p.1053-1057, 2000.

ZAKI, S.A. e SHANBAG, P. Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: na observational study. ***Clinical and epidemiological Study***, v.38, p.285-291, 2010.

ANEXOS

1- Parecer do Comitê de Ética.....	00
2- Instruções para Autores:	
2.1- Revista Paulista de Pediatria.....	00
2.2- The Pediatric Infectious Disease Journal.....	00
3- Fichas de Notificação Individual de Dengue	00
4- Dicionário de Dados – Sinan Net – Versão 4.0 e Sinan Windows.....	00
5- Protocolo de Investigação de Óbitos.....	00
6- Fluxograma dos Resultados Iniciais.....	00