

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

Benigno Alberto Moraes Rocha

Perfil clínico-epidemiológico da dengue em menores de 15 anos de idade, no município de Goiânia Goiás.

Orientadora:

Profa. Dra. Marília Dalva Turchi

Dissertação de Mestrado

Goiânia – GO, 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**Benigno Alberto Moraes Rocha**

**Perfil clínico-epidemiológico da dengue em menores de 15  
anos de idade, no município de Goiânia Goiás.**

**Orientadora:**

**Profa. Dra. Marília Dalva Turchi**

**Dissertação submetida ao CPGMT/IPTSP/UFG como requisito  
parcial para obtenção do Grau de Mestre, na área de  
epidemiologia.**

Goiânia-GO, 2008.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa dissertação de mestrado as duas pessoas mais importante da minha vida. A minha mãe Maria Marlene de Moraes, que não esta mais entre nós, mas que em mim permanece o seu amor, exemplo, admiração, respeito e carinho. E a minha outra mãe Rusckaya Arantes Rocha, que sempre me amou, respeitou, deu carinho e me deu uma base sólida, profunda e forte o bastante para eu construir um prédio de centenas de andares. A essas duas pessoas, também agradeço por ter oferecido o melhor de si para mim. E dizer que as amo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de ter chegado até aqui e ter conhecido pessoas maravilhosas nesse percurso.

À Profa. Dra. Marília Dalva Turchi, pela orientação, paciência, por ser uma das pessoas que mais contribuiu para o meu amadurecimento profissional e por ser um exemplo de pesquisadora.

Ao meu pai, Roosevelt Arantes Rocha, por me apoiar e motivar a buscar sempre o melhor de mim.

A minha querida irmã, Kelly Morgana Moraes Rocha, por sempre ter acreditado em mim e me incentivar.

À Profa. Dra. Celina Maria Turchi Martelli, pelo ensinamento, orientação, apoio, incentivo e sabedoria, que contribui muito para enriquecer o meu conhecimento.

Ao Prof. Dr. João Bosco Siqueira Jr. pelo apoio, incentivo, orientação, contribuição para realização deste trabalho e por ser um grande amigo.

À Profa. Dra. Adriana Oliveira Guilarde, pela contribuição como clínica, pela sugestão na realização desse trabalho, pela participação na coleta de dados e por ser uma grande amiga que admiro e respeito.

À doutoranda Nazarethe Elias, por seus conselhos, e por oferecer uma oportunidade que me trouxe até aqui, além de ser uma grande amiga e que tenho como exemplo.

À doutoranda Valéria Feres, por seus conselhos, por agüentar minhas rabugices, por me ouvir, por me ajudar com seus conhecimentos em análises clínicas e por ser um grande exemplo de mãe para mim.

Aos professores da Saúde Coletiva, que sempre nos deu conselhos valiosos e que contribuíram para o crescimento e amadurecimento profissional dos seus alunos.

À mestranda Juliana Brasiel, por sua amizade, incentivo e motivação na realização deste trabalho.

À estudante de Medicina Mariana de Nóbrega, pela disponibilidade durante a fase de recrutamento dos casos.

Ao Sr. João Borges Peres Jr., pela contribuição na confecção do banco de dados, análise de dados, configuração das referências e por seu companheirismo.

Ao Sr. Tinoir Soares por sua destreza, compromisso, humildade e dedicação nos recrutamentos dos pacientes.

Ao corpo de enfermagem do HDT/HAA por sua ajuda no recrutamento dos pacientes.

Aos funcionários do Laboratório do HDT/HAA pela prestividade durante todo o trabalho.

Aos funcionários do departamento de virologia do LACEN-GO, pela realização dos exames sorológicos e virológicos.

À diretoria geral e clínica do HDT/HAA.

À diretoria geral e técnica do HMI e à chefia do laboratório de análises clínicas da instituição.

À diretoria do Laboratório Central de Goiás e à chefia do departamento de virologia da instituição.

À diretoria do Hospital das Clínicas ao departamento de vigilância epidemiológica desta instituição.

À diretoria do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, à coordenação do curso de pós-graduação em Medicina Tropical e à secretaria do IPTSP – UFG.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de Variância  
SCD – Síndrome do Choque da Dengue  
DEN 1 – Vírus Dengue 1  
DEN 2 – Vírus Dengue 2  
DEN 3 – Vírus Dengue 3  
DEN 4 – Vírus Dengue 4  
DC – Dengue Clássico  
DCC – Dengue com Complicação  
DATASUS – Banco de Dados do Sistema Único de Saúde  
DNA - Deoxyribonucleic Acid  
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
FHD – Febre Hemorrágica da Dengue  
FUNASA – Fundação Nacional de Saúde  
LACEN – GO – Laboratório Central de Goiás  
MS – Ministério da Saúde  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OPAS – Organização Pan - Americana de Saúde  
RNA - ribonucleic acid  
RT-PCR – Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction  
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
VPP – Valor Preditivo Positivo  
VPN – Valor Preditivo Negativo

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Siglas e abreviaturas.....	vi
Sumário.....	vii
Apresentação.....	ix
Resumo.....	viii
Introdução.....	1
Epidemiologia da dengue.....	2
Agente etiológico.....	7
Vetor e ciclo biológico.....	8
Patologia e patogênese.....	10
Quadro clínico.....	14
Diagnóstico laboratorial.....	16
Controle da dengue.....	18
Referência bibliográfica.....	25
Artigo 1. Perfil clínico-epidemiológico e confiabilidade da classificação de casos notificados de Dengue, no período de 2001 a 2006, em Goiânia Goiás.....	40
Abstract.....	41
Resumo.....	42
Introdução.....	43
Método.....	44
Resultados.....	47
Discussão.....	50
Referência bibliográfica.....	57
Gráficos e tabelas.....	60
Artigo 2. Avaliação do diagnóstico clínico e laboratorial de dengue em menores de 15 anos, atendidos no período de 2005 a 2006 em Goiânia Goiás.....	67
Abstract.....	68
Resumo.....	69
Introdução.....	70
Método.....	72

Resultados.....	76
Discussão.....	78
Referência bibliográfica.....	82
Gráficos e tabelas.....	87
Conclusões/ Recomendações.....	92

## **Apresentação**

No Brasil, predominam os casos notificados de dengue e de febre hemorrágica de dengue em adultos jovens (DATASUS 2008), entretanto foi descrito o aumento do número de formas graves de dengue em crianças, na região Norte, nos últimos anos (Siqueira et al. 2005). Outros países da América do Sul e Central, também têm descrito aumento na frequência e na proporção de formas graves desse agravo em crianças, (Pinheiro & Corber 1997, PAHO 2000) sugerindo mudanças do perfil epidemiológico da dengue nas Américas.

Em Goiânia, a primeira epidemia de dengue ocorreu em 1994, com rápida disseminação do vírus, atingindo a quase totalidade da área urbana do município, em curto período de tempo (Maciel 1999). De 1994 a 2006, foram notificados 69.134 casos de dengue, dos quais 85,7% a partir de 2001. Concomitantemente com a expansão do número de casos notificados de dengue, foi registrado um aumento de casos com complicações ou com febre hemorrágica, sinalizando para um agravamento da situação epidemiológica da dengue, na região. (Feres et al. 2006, MS/SVS 2007).

Considerando as mudanças do perfil epidemiológico da dengue, com relato de aumento de casos graves, sobretudo, em crianças e, considerando a escassez de estudos sobre esse agravo, nesse grupo populacional, no Brasil, o presente estudo se propõe a analisar as características clínico - epidemiológicas da dengue, em menores de 15 anos, em Goiânia. O trabalho foi estruturado em três partes, sendo composto por uma revisão, não sistemática, com enfoque em aspectos epidemiológicos da dengue e em dois artigos científicos. O primeiro artigo faz uma análise comparativa dos casos de dengue notificados no SINAN-Goiânia, em relação à idade e à confiabilidade do diagnóstico final. No segundo artigo é feita uma avaliação clínica - epidemiológica de crianças com quadro febril agudo, sugestivo de dengue, atendidas em serviços de referência, em Goiânia.

A presente dissertação de mestrado integra uma linha de pesquisa, sob a coordenação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Celina Maria Turchi Martelli, iniciada há cerca de doze anos, com equipe de pesquisadores do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, em parceria com Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, Secretária de Estado da Saúde de Goiás e com outras instituições de pesquisa tais como Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) do Rio de Janeiro, Brandeis University EUA. Dentro dessa linha de pesquisa já foram produzidos vários estudos que possibilitaram avaliar e dimensionar e o impacto da dengue, no nosso meio, bem como aprimorar o conhecimento de aspectos epidemiológicos, virológicos e clínicos desse agravo (Maciel 1999, Siqueira 2001, Nascimento 2004, Siqueira et al. 2004, Siqueira et al. 2005, Feres et al. 2006, Levi et al. 2007, Siqueira et al. 2007, Guilarde et al. 2008)

## Referências Bibliográficas

DATASUS 2008. Números de casos de dengue de 2001 a 2006, por faixa etária no Brasil. Disponível em. Acessado em: 26/01/2008.

Feres V. C., Martelli C. M., Turchi M. D., Junior J. B., Nogueira R. M., Rocha B. A., Silva L. F., de Jesus Silva M. M., de Paula Cardoso Dda D. 2006. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. *J Clin Virol* 37: 179-183.

Guilarde A. O., Turchi M. D., Junior J. B. S., Feres V. C. R., Rocha B., Levi J., Souza V., Boas L. S. V., Pannuti C., Martelli C. M. T. 2008. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes related to Viral Load, Serotypes and Antibody Response. *Juornal Infect Disises*

Levi J. E., Tateno A. F., Machado A. F., Ramalho D. C., de Souza V. A., Guilarde A. O., de Rezende Feres V. C., Martelli C. M., Turchi M. D., Siqueira J. B., Jr., Pannuti C. S. 2007. Evaluation of a commercial real-time PCR kit for detection of dengue virus in samples collected during an outbreak in Goiania, Central Brazil, in 2005. *J Clin Microbiol* 45: 1893-1897.

Maciel I. J. 1999. *Avaliação Epidemiológica do Dengue no Município de Goiânia no Período de 1994 a 1997*. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. 119 pp.

Nascimento N. E. S. 2004. *Conhecimento e Percepção da população sobre dengue e medidas de controle: Inquérito domiciliar na cidade de Goiânia-Go, 2002*. Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saude Publica. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. pp.

PAHO 2000. Dengue in Central America: the epidemics 2000. *Epidemiological Bulletin* 21: 4-8.

Pinheiro F. P., Corber S. J. 1997. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 50: 161-169.

Siqueira J. B. 2001. *Vigilância do Dengue: Aplicação de Diagramas de Controle e Análise Espacial no Município de Goiânia-Goiás*. Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saude Publica. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. pp.

Siqueira J. B., Jr., Martelli C. M., Coelho G. E., Simplicio A. C., Hatch D. L. 2005. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 48-53.

Siqueira J. B., Martelli C., Nascimento N., Guilarde A., Turchi M., Rocha B., Nobrega M., Amorim F., Brasiel L., Suaya J., Shepard D. 2007 Health-related quality of life among dengue/dengue hemorrhagic fever patients in central Brazil. *Tropical Medicine & International Health* 12: 139.

Siqueira J. B., Martelli C. M., Maciel I. J., Oliveira R. M., Ribeiro M. G., Amorim F. P., Moreira B. C., Cardoso D. D., Souza W. V., Andrade A. L. 2004. Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. *Am J Trop Med Hyg* 71: 646-651.

## **Perfil clínico-epidemiológico da dengue em menores de 15 anos de idade, no município de Goiânia Goiás.**

### **Resumo**

No Brasil, a dengue esta presente em quase todos os estados e territórios, com circulação de três sorotipos diferentes (DEN 1, DEN 2 e DEN 3), resultando em cerca de 500 mil casos notificados, em 2007 (PAHO 2008; MS/SVS 2008a).

A presente dissertação de mestrado é composta por uma revisão da literatura, com ênfase na epidemiologia da dengue no Brasil e por dois artigos que se propõem analisar as características clínicas e epidemiológicas desse agravo, com enfoque em menores de 15 anos de idade, em Goiânia.

O primeiro artigo traz uma análise do perfil de 59.157 casos notificados de dengue (SINAN), em Goiânia, de 2001 a 2006. Apresenta, também, uma avaliação da confiabilidade da classificação clínica de dengue, conforme registrada no SINAN, em comparação com uma classificação revisada, propostas pelos autores. Houve aumento de dengue com complicação ou dengue hemorrágica, em todas as faixas etárias ( $p < 0,05$ ), Crianças apresentaram mais manifestações hemorrágicas, entretanto, não houve diferença na proporção de formas graves entre adultos e crianças. Foi evidenciada uma baixa capacidade do sistema de vigilância para classificar casos potencialmente graves, em menores de 15 anos de idade ( $Kappa = 0,22$ ; IC95% 0,20-0,24).

O segundo artigo analisa 162 menores de 15 anos, com quadro febril agudo, sugestivo de dengue, atendidas entre 2005 a 2006. Foram colhidas amostras de sangue para detecção de IgM anti-dengue (MAC-ELISA); teste de biologia molecular (RT-PCR) e isolamento viral. Metade dos casos foram confirmados laboratorialmente, sendo 84 por sorologia e cinco por RT-PCR e/ou isolamento viral, com identificação de DEN 3 em todos eles. Mialgia, artralgia, exantema, plaquetopenia e leucopenia foram mais frequentes entre os casos confirmados ( $p < 0,05$ ). VPP e VPN para casos suspeitos de dengue, pelos critérios clínicos, foram, respectivamente, de 54,8% e 40,0%. Critérios

clínicos preconizados para o diagnóstico de dengue mostraram-se pouco específicos para esta faixa etária, mesmo em região de alta endemicidade.

## INTRODUÇÃO

# **Perfil clínico-epidemiológico da dengue em menores de 15 anos de idade, no município de Goiânia Goiás.**

## Introdução

### 1. Epidemiologia da Dengue

A dengue é causada por um vírus pertencente ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, e é transmitida por meio da picada do mosquito infectado do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o vetor principal. Existem quatro sorotipos virais conhecidos DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, sendo todos capazes de causar doenças, que variam desde infecções assintomáticas ou oligossintomáticas até formas mais graves, como a febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue (FHD/SCD), que podem levar o paciente a óbito (Haslstead 2007)

No século XIX, a dengue foi considerada uma doença ocasional, com epidemias dispersa e intercaladas por longos períodos silenciosos. Durante o século XX, esse padrão mudou drasticamente e a dengue passou a ser a arbovirose mais freqüente no mundo, principalmente nos países tropicais e sub-tropicais, onde o clima e os hábitos urbanos criam as condições que favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*. Atualmente a dengue é endêmica em 112 países e está presente em quase todos os continentes: na África, nas Américas, no médio Oriente, no sudeste asiático e no Pacífico ocidental (Pinheiro & Corber 1997, WHO 1999a). Nessas áreas vivem cerca de 2,5 bilhões a tr bilhões de pessoas que estão sob o risco de serem infectadas pelo vírus da dengue. Estima-se que mais de 50 milhões de pessoas contraem a dengue e que ocorram cerca de 500 000 internações por febre hemorrágica da dengue, predominantemente em crianças (90%), todos os anos. Estima-se ainda uma taxa de letalidade global por FHD de 2,5% (WHO 1999a).

A infecção causada pelo vírus da dengue vem crescendo em prevalência e extensão geográfica, desde meados do século XX, em função da velocidade de circulação e replicação viral, facilitada pela extraordinária capacidade de adaptação das populações de mosquitos que lhe servem como transmissores, e pela incapacidade do homem, neste momento, de se proteger adequadamente contra estas infecções. Como o ambiente dos centros urbanos favorece sobremaneira a dispersão e a elevação da densidade das populações desse mosquito, e há falhas nas estratégias de combate, além da inexistência de uma vacina e com a facilidade de se viajar entre uma região e outra, fez com que a circulação dos vírus dengue se estabelecesse e se expandisse, passando a constituir um grave problema de saúde pública no mundo (Gubler 1989, Gubler & Clark 1994)

As primeiras epidemias de dengue datam do século XVIII, ocorrendo em algumas regiões da Ásia, África e América do Norte. Segundo o *National Center for Infectious Diseases*, a ocorrência, quase simultânea, de eventos nos três continentes seria um indicativo de que o vírus e seu vetor têm uma ampla distribuição nos trópicos há mais de 200 anos. Durante todo esse tempo, a febre da dengue foi considerada benigna, uma doença não fatal para os visitantes dos trópicos. A doença ocorria a intervalos de 10 a 40 anos, pois o mosquito só era transportado entre populações de navios mercantes. No entanto, depois da II Guerra Mundial, intensificou-se a dengue na Ásia, expandindo-se para o Pacífico e para as Américas (Gubler 1998).

No continente asiático, a primeira epidemia de FHD foi registrada em 1954, nas Filipinas, com rápida expansão para os países vizinhos, tornando-se, em pouco tempo, um dos principais problemas de saúde pública do sudeste asiático (WHO, 1999a). Nos últimos 30 anos houve aumento de mais de 5 vezes no número de casos notificados, sendo o sorotipo DEN-3 associado aos recentes surtos. Com uma taxa de ataque de 300 a 440 casos/100.000 habitantes, a FHD é a principal causa de internação de crianças nessa região (Chareonsook et al. 1999). Sistemas de vigilância para dengue, no continente africano, de modo geral, são precários ou inexistentes, entretanto, estima-se

que a dengue esteja presente no continente desde o início do século XX e que desde 1980 vem aumentando drasticamente o número de casos notificados causados pelos 4 sorotipos, principalmente na África Oriental (Sang 2006).

Nas Américas, a história da dengue se divide em cinco períodos. O primeiro período, de 1827 a 1880, foi caracterizado por três epidemias (1827 a 1828, 1850 e 1879 a 1880), em cidades portuárias do Golfo do México e Caribe. O segundo, de 1880 a 1920, acometeu no sul dos Estados Unidos, alguns países do Caribe e da América Central, com registro de casos com manifestações hemorrágicas. O terceiro período foi de 1920 até 1950, com vários surtos, atingindo o sul dos Estados Unidos, Golfo do Texas, Panamá, Bermudas, Cuba, Porto Rico e Venezuela. O quarto período estendeu-se de 1951 a 1970, neste período foram registradas epidemias na Jamaica e Porto Rico. Este último período foi caracterizado pelo primeiro relato de isolamento do vírus DEN-2, em Trinidad e Tobago (Anderson et al. 1956). O quinto período corresponde aos últimos 30 anos, caracterizado por uma pandemia, em 1977, causada pelo DEN-1; re-introdução do DEN-3, em 1994; a primeira epidemia de FHD/DSS em Cuba, em 1981. Em Cuba foram notificados cerca de 300 000 casos de dengue dos quais 10 000 casos de febre hemorrágica da dengue com 158 casos fatais, sendo 101 crianças. Em 1981, foi isolado DEN-4 e, em 1984 uma epidemia de FHD/DSS, na Venezuela. As décadas de 80 e 90 caracterizam-se pela expansão do *A. aegypti*, co-circulação de múltiplos sorotipos e aumento de casos de FHD (Gubler 1987, Kouri et al. 1989, Pinheiro & Corber 1997, Guzman & Kouri 2003).

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), em 2007, a dengue foi notificada, de forma sistemática, em 30 países das Américas, sendo que, em 10 países, foi evidenciado circulação concomitante de, pelo menos, dois sorotipos diferentes. Nos dez primeiros meses desse mesmo ano já haviam sido notificados mais de 640 000 casos de dengue, dos quais 13 000 FHD (PAHO 2007).

No Brasil, há registros de dengue desde 1846, entretanto em decorrência do combate vetorial para erradicação da febre amarela urbana, a dengue esteve sob controle, praticamente, até o início da década de 80. O *A. aegypti* foi considerado como erradicado de 1957 até 1967 e, novamente, de 1973 a 1976. Após esse período, houve uma expansão progressiva do vetor, pelo território nacional. (Figueiredo 2000, Penna 2003). A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, foi causada pelos sorotipos DEN-1 e DEN-4 em Boa Vista-Roraima, de 1981 a 1982, na qual 12.000 pessoas foram infectadas (Osanai et al. 1983). Em 1986, ocorreu uma epidemia de grande magnitude no Rio de Janeiro, causada pelo sorotipo DEN-1, estendendo-se para os estados do Ceará e Alagoas. Um ano após, a dengue foi detectada nos estados da Bahia, Minas Gerais, Pernambuco e São Paulo. Nessa ocasião, as ações de combate ao *A. aegypti* foram intensificadas, porém a circulação viral não foi interrompida (Schatzmayr et al. 1986). As primeiras epidemias tiveram caráter explosivo e, com a diminuição paulatina de susceptíveis ao sorotipo envolvido, houve redução marcante do número de casos notificados, nas localidades com transmissão ativa, nos anos de 1987-1988 (Figueiredo et al. 1990). Todavia, as medidas adotadas para combate ao vetor foram insuficientes e sem a devida continuidade e, com o passar do tempo, observou-se expansão do número de municípios do Brasil com transmissão do vírus da dengue.

De acordo com os dados da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), a dengue passou a ser considerada epidêmica, no Brasil, a partir de 1980, mas atingiu a condição de grave problema de saúde pública, em 1996, quando o número de infectados passou de 56.621 para 180.392. Em 1990 foi detectado o sorotipo DEN-2, em Niterói, com surto de Febre Hemorrágica da Dengue, com 1.316 notificações, 462 casos confirmados laboratorialmente e oito óbitos (Nogueira et al. 1990). Nos dois primeiros anos da década de 90, a doença manteve-se, quase que inteiramente, restrita aos estados citados anteriormente, acrescentando-se poucas notificações oriundas do Mato Grosso e do Mato Grosso do Sul. Os vírus DEN-1 e DEN-2 foram, rapidamente, disseminados em muitas outras cidades de grande e médio porte,

intensamente infestadas pelo *A. Aegypti* e, seqüencialmente, as epidemias foram se sucedendo no território brasileiro. Cabe destacar a gravidade da epidemia de 1994 no Ceará, com 47.221 notificações e uma taxa de incidência de 711,88 por 100 mil habitantes. Foram registrados 185 casos suspeitos de dengue hemorrágica com 12 óbitos (Vasconcelos et al. 1995). Em 1998, o sorotipo 3 foi identificado no Brasil em um paciente que havia viajado para Nicarágua (Rocco et al. 2001). No total, o número de notificações acumuladas no período de 1981 a 1998 ultrapassou mais de um milhão e meio de indivíduos (Siqueira et al. 2005).

Em 1999, foi observado um declínio significativo na incidência do dengue no país (121,6 por 100 mil habitantes), possivelmente, decorrente do esgotamento de susceptíveis nas áreas onde a circulação viral foi muito intensa nos últimos anos, e a algum efeito na redução nos índices de infestação do vetor, conseqüente ao combate que vinha sendo implementado em muitos municípios (MS/SVS 2000).

Entre 1990 e 1999 foram notificados 888 casos de dengue hemorrágica com 39 óbitos, com letalidade média de 4,5%, no Brasil (PAHO 2007). Possivelmente, a freqüência de FHD esteja subestimada, nesse período, em decorrência de dificuldades clínicas e laboratoriais para atender todos os parâmetros exigidos para diagnóstico de FHD (WHO 1997, MS/SVS 2005). Desde 2006, a dengue está presente em 26 das 27 unidades federadas brasileiras, com circulação simultânea dos sorotipos DEN-1, DEN-2 e DEN-3 em 24 estados, com o predomínio de DEN 3 (Siqueira et al. 2005). Em 2007 foram notificados 559 954 casos suspeitos de dengue, com 1.541 casos confirmados de FHD e 158 óbitos, taxa de letalidade de 10,2% (MS/SVS 2008a).

No período de 2001 até 2006, foram notificados 274 000 casos de dengue, em menores de 15 anos de idade, com registro de 1041 casos de FHD/SCS e de 172 óbitos (MS/SVS 2008b). Nos estados do Maranhão e Piauí, foi evidenciado um aumento na proporção de FHD, em menores de 15 anos de

idade, causado principalmente pelo DEN-2 (MS/SVS 2008a). O aumento do número de casos graves em crianças é um alerta para o risco de mudanças no perfil de dengue no Brasil, semelhante ao padrão asiático, onde a circulação viral é endêmica nos últimos 50 anos, e a FHD é primariamente uma doença que acomete crianças (Halstead 2006).

No estado de Goiás os primeiros casos de dengue foram notificados no município de Goiânia em 1994, dando origem a primeira epidemia na capital com expansão em anos subseqüentes para os demais municípios. Inicialmente detectou-se a introdução do sorotipo DEN-1 com circulação concomitante do DEN-2, a partir de 1998. Em 2002 houve a introdução do DEN-3 durante a maior epidemia de dengue em Goiânia (17 369 casos notificados) (Siqueira et al. 2004; Feres et al. 2006). Dados de vigilância informam que, em Goiânia, de 2001 a 2006 foram notificados mais de 75 000 casos sendo 12 307 em menores de 15 anos de idade, com 299 casos de FHD em adultos e 31 em crianças com 71 óbitos (MS/DATASUS 2008).

## **2. Agente Etiológico**

Os vírus dengue são arbovírus, transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes* e constituem um complexo antigênico da família Flaviviridae, do gênero *Flavivirus*. Este gênero inclui 80 espécies em 9 grupos sorologicamente relacionados (7 transmitidos por mosquitos, 2 por carrapatos e três sem vetores conhecidos) e um grupo de vírus que não se classifica dentro desses grupos através de técnica de neutralização, incluindo o vírus da febre amarela. Existem quatro sorotipos e dezesseis subtipos distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 (Database 2003). Sendo que cada um possui variações genéticas dando origem a sub-tipos: DEN – 1 possui 5 ( I, II, III, IV e V), DEN – 2 tem 5 ( I, II, III, IV, IV), DEN – 3 tem 4 ( I, II, III, IV) e o DEN – 4 possui 2 ( I e II ). Todos os 4 sorotipos sofreram mutações independente da época e localização geográfica, e todos podem ser diferenciados sorologicamente e bioquimicamente (Lewis et al. 1993, Lanciotti et al. 1994, Lanciotti et al. 1997, Goncalvez et al. 2002).

Eles são vírus esféricos, envelopados com um diâmetro de aproximadamente 40-60 nm e um genoma consistindo de uma fita única de RNA de polaridade positiva com cerca de 11kb, possuindo dez genes que se apresentam na seguinte ordem: 5'-C-PreM-E-NS1-ns2a-ns2b-NS3-ns4a-ns4b-NS5-3'. Cada um desses genes codifica proteínas do mesmo nome: três estruturais (E, M e C) e sete não estruturais (NS1, NS2a e NS2b, NS3, NS4a e NS4b, e NS5) O RNA viral é envolto por um nucleocapsídeo com uma simetria isocaédrica, constituída pela proteína C, rodeada por uma camada lipídica dupla associada com as proteínas de membrana (M) e do envelope (E) (Chang by Gubler 1998).

### **3. Vetor e Ciclo Biológico**

O *A. aegypti* é o mais eficiente dos mosquitos vetores devido aos seus hábitos domésticos. Os surtos de dengue também têm sido atribuídos a *A. albopictus*, *A. polynesiensis* e a várias espécies do complexo *A. scutellaris*. Cada uma destas espécies tem sua própria distribuição geográfica (WHO 1999b).

Nas Américas, o *A. aegypti* é o único transmissor do vírus da dengue com importância epidemiológica. Essa espécie de mosquito é originária da África sub-sahariana, onde se domesticou e se adaptou ao ambiente criado pelo homem, tornando-se antropofílico (Lounibos 2002). Essas características de adaptação permitiram que esse vetor se tornasse abundante nas cidades e fosse facilmente levado para outras áreas, com aumento de sua competência vetorial. A competência vetorial indica a habilidade em infectar, replicar-se e de ser transmitido, além disso, seus ovos são viáveis por até 492 dias, possibilitando ao mosquito ampla vida. Da África, o *A. aegypti* se dispersou para todo o hemisfério ocidental no século XVII, para o mediterrâneo no século XVIII, para a Ásia tropical no século XIX e para as ilhas do oceano pacífico no final do século XIX e início do século XX (Fadilah et al. 1999). Este vetor é considerado uma espécie “cosmotropical”, observando-se que sua capacidade de adaptação está se ampliando. Além disto, ao contrário do que se pensava

anteriormente, o *A. aegypti* tem a capacidade de fazer ingestões múltiplas de sangue durante um único ciclo gonadotrófico, o que amplia a sua possibilidade de infectar-se e de transmitir os vírus (Fadilah et al. 1999, Tauil 2006).

O *A. albopictus* é uma espécie oriunda das selvas asiáticas e, até recentemente, restrita àquele continente (Monath 1986, Forattini et al. 2001, Segura Mde et al. 2003). Nos últimos anos, em consequência do intenso comércio intercontinental de pneus por intermédio dos transportes marítimos, disseminou-se para as Américas, sendo inicialmente detectado nos Estados Unidos, em 1985. Logo depois, em 1986, foi identificado no Brasil já tendo se disseminado para 1.465 municípios, distribuídos em quatorze unidades federadas. Atualmente, está presente também em mais seis países da América Central e do Sul, na África, na Nigéria, em algumas ilhas do pacífico e no Sul da Europa (La Corte Dos Santos 2003). O *A. Albopictus* não é doméstico como o *A. aegypti*. Prefere os ocos de árvore para depositar seus ovos e tem hábitos antropofílicos e zoofílicos diurnos e fora dos domicílios. Sua competência vetorial vem sendo objeto de investigação, uma vez que tais hábitos podem estabelecer um elo entre o ciclo do vírus da dengue nos macacos e no homem, além de haver referência quanto à sua responsabilidade pela transmissão de surtos de dengue clássica e hemorrágica na Ásia (Martins et al. 2006). Ibanez-Bernal e cols., por outro lado, em 1997 registraram pela primeira vez nas Américas a infecção natural do *A. albopictus* pelos vírus da dengue, em espécimes coletadas durante um surto que ocorreu na cidade de Reynosa no México (Ibanez-Bernal et al. 1997). Estes autores chamam a atenção para o fato de que os sorotipos DEN-2 e DEN-3 foram detectados em um “pool” de dez mosquitos machos, o que indica haver transmissão trans-ovariana nesta espécie, como acontece com *A. aegypti*. Este novo achado é de grande importância epidemiológica pelo potencial de transmissão do vírus da dengue para outras áreas geográficas livres do *A. aegypti*.

No ciclo evolutivo, os mosquitos adultos não apresentam grande dispersão, os machos costumam permanecer próximos aos criadouros, onde ocorre o acasalamento. As fêmeas apresentam hábitos diurnos e para

maturação dos ovos praticam hematofagia, apresentando de dois a três ciclos gonotróficos durante a vida e podem ovipor até 200 ovos por vez (Watts et al. 1987). Após a eclosão dos ovos, passam por quatro estágios larvais e a fase final de desenvolvimento aquático é representada pelas pupas (Thavara et al. 2001). Em condições ótimas, acredita-se que o período larvário pode completar-se em cinco dias ou estender-se por semanas, em condições inadequadas. O período de incubação íntiseca no inseto pode variar de 8 a 12 dias. Após este período o mosquito torna-se apto para transmitir o vírus (Gubler & Clark 1996, McBride & Bielefeldt-Ohmann 2000, Armstrong & Rico-Hesse 2003).

#### **4. Patologia e Patogênese**

A febre clássica da dengue (DC) é auto-limitada e se caracteriza por: febre, cefaléia, mialgia, artralgia, dor abdominal e dor retroorbital e podendo ter exantema, diarreia e vômitos (PAHO 1994). Em 1950, a forma mais severa da doença, febre hemorrágica da dengue (FHD) foi reconhecida. Pacientes que desenvolvem FHD e pacientes com DC, com apresentações clínicas similar a FHD, podem manifestar hemoconcentração, derrames cavitários e trombocitopenia, que podem resultar em choque. Além disso, alguns casos em que não se enquadram em DC e nem FHD são classificados como dengue com complicação (DCC), que é caracterizada por alterações neurológicas ou insuficiência hepática ou disfunção cardiorespiratória ou hemorragia digestiva ou plaquetopenia inferior a 50 000 / mL ou derrames cavitários ou leucopenia inferior a 1 000 células / mL.

Na criança, a dengue apresenta-se como uma síndrome febril aguda com sinais e sintomas pouco específicos tais como: sonolência, vômitos, diarreia, podendo ter choro persistente e irritabilidade e com ausência de sintomas respiratórios. Além disso, podemos ter o exantema em um terço dos casos (Martinez-Torres 1995).

Os sintomas gerais do dengue tais como febre e mal-estar, geralmente surgem após período de incubação de 3 a 14 dias (média de 5 a 8 dias),

coincidindo com a viremia. Trabalhos recentes, utilizando técnicas de biologia molecular, evidenciaram viremias mais prolongadas, mesmo no período defervescência, em pacientes com formas mais graves. A febre tende a desaparecer após uma resposta vigorosa do sistema imune ao vírus (Guilarde et al. 2008, Narayanan et al. 2002, Wang et al. 2003).

A infecção natural por um dos quatro sorotipos do vírus Dengue produz uma imunidade duradoura contra uma re-infecção pelo sorotipo específico, mas a proteção heterotípica é temporária e parcial, resultando em infecções seqüenciais (Libraty et al. 2002).

Monócitos circulantes e células dendríticas têm sido considerados como as principais células alvo para a replicação viral do Dengue. Vírus são isolados de monócitos circulantes ou células dendríticas da pele após a infecção humana. Os vírus ativam as células alvo, induzindo a liberação de monocinas, derivados do ácido aracdônico, óxido nítrico, etc. Citocinas pró-inflamatórias, TNF- $\alpha$  e IL-1 e IL-6 têm sido encontradas em pacientes com dengue na Ásia , e também no Brasil , e seus níveis circulantes têm correlação com as manifestações hemorrágicas e uma maior incidência de dengue hemorrágico (Seneviratne et al. 2006).

Por um lado, citocinas produzidas e secretadas por macrófagos ativados desempenham um papel importante no mecanismo de defesa contra infecções virais, inibindo a replicação viral direta ou indiretamente, entre elas, IFN, TNF- $\alpha$ , IL-1b. Mas por outro lado, o TNF- $\alpha$  induz IFN- $\gamma$  e outras citocinas, aumentando inflamação, fagocitose e atividade T citotóxica. TNF- $\alpha$ , IL-1b e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e outros mediadores inflamatórios agem sobre as células endoteliais, aumentando a expressão de várias moléculas de adesão tais como ICAM-1, VCAM-1, E- e P-selectina, essenciais para iniciar o processo de extravasamento plasmático, que por sua vez é fundamental para a gravidade da doença (Mongkolsapaya et al. 2003).

Estudos epidemiológicos relacionam a introdução de um segundo sorotipo numa região com o aparecimento de DHF (Guzman et al. 2000). No

Brasil, os primeiros casos de DHF ocorreram simultaneamente à introdução de DEN-2 em 1990, época em que o DEN-1 já circulava há 4 anos (Nogueira et al. 1991). Estatisticamente há uma maior percentagem de casos graves em pacientes infectados pela segunda vez, embora haja descrições de casos graves hemorrágicos e encefalites em infecções comprovadamente primárias (Martinez et al. 1993). Postula-se assim, que os mecanismos induzidos pela resposta heteróloga secundária deva ter um papel importante na gravidade ou exacerbação da doença.

Diferentes teorias são descritas para explicar formas graves da infecção pelo vírus dengue.

**a) Infecção seqüencial por sorotipos diferentes.** A segunda forma de resposta imune ao vírus da dengue é paradoxal, ou seja, prejudica o hospedeiro infectado e é responsável pela imunopatologia do dengue hemorrágico/síndrome de choque do dengue (Halstead 1988). Essa resposta imune pode ser observada em dois grupos de indivíduos: acima de um ano de idade com uma segunda infecção por dengue (mais de 90% dos casos) e crianças, menores de um ano, infectadas pela primeira vez, filhos de mães possuidoras de anticorpos para dengue (Guzman et al. 1984, Martinez et al. 1993, Harris et al. 2000, Halstead et al. 2002).

A FHD/SCD é comum em países do sudeste asiático e oceano pacífico ocidental, onde a virose ocorre endemicamente, com circulação simultânea de mais de um tipo viral. Naqueles locais, a doença acomete, mais comumente, crianças (Dar et al. 1999). No Brasil, atualmente, vive-se a mesma situação com a circulação simultânea dos vírus dengue tipo 1, 2 e 3 (Siqueira et al. 2005). Entretanto, em surtos de DHF/DSS ocorridos nas Américas e, particularmente, no Brasil, os doentes são predominantemente, indivíduos adultos de ambos os sexos, mas no último ano houve uma mudança de tendência para faixas etárias menores (Guzman & Kouri 2003).

Observa-se que, nos casos de infecção seqüencial por dengue apresentando FHD/SCD, os anticorpos preexistentes, obtidos quando da

infecção prévia por outro tipo viral, não neutralizam o segundo vírus infectante de tipo diferente e amplificam a infecção, facilitando ao novo tipo infectante a penetração em macrófagos. Os vírus utilizam a porção Fc dos anticorpos ligados ao envelope para a ligação com os receptores de membrana Fcγ, presentes na membrana celular macrofágica. Trata-se do fenômeno de facilitação por anticorpos da penetração viral em macrófagos (antibody dependent enhancement - ADE) (Halstead 2002, Vaughan et al. 2002). O segundo grupo de pacientes de risco para DHF/DSS são lactentes que receberam, intra-útero, anticorpos maternos contra dengue. Com o passar de meses, tais anticorpos, que apresentam queda paulatina, atingem níveis subneutralizantes. No caso de infecção desses lactentes pelo mesmo tipo de vírus que causou a infecção materna e, na presença dos anticorpos subneutralizantes, ocorreria ADE, e os pacientes desenvolveriam DHF/DSS (Martinez et al. 1993).

**b) Fatores próprios do hospedeiro:** Pouco tem sido discutido sobre as características individuais dos pacientes em termos de raças, genes relacionados à resposta imunológica e inflamatória e dos genes de histocompatibilidade, cujas expressões são tão importantes no reconhecimento antigênico e no desenvolvimento da resposta adaptativa. É muito provável que polimorfismos de genes relacionados com o sistema imunológico determinem o curso da infecção por dengue e sua gravidade. Na epidemia cubana de 1981, observou-se o maior número de casos em brancos e relacionou-se ainda a anemia falciforme, diabetes melitus e asma brônquica como fatores de risco. Também, fatores genéticos como o haplotipo HLA relacionam-se à gravidade dos casos (Sierra et al. 2007).

**c) A virulência da cepa de dengue infectante:** Nos casos de infecção secundária, é também reconhecida como provável fator determinante para o aparecimento do dengue hemorrágico e sabe-se que DHF/DSS ocorre em frequência desproporcionalmente mais alta, quando a infecção é causada pelo tipo 2 (Rico-Hesse et al. 1998). Também, observa-se nessas epidemias de dengue, agravamento clínico dos casos com a progressão do surto, sugerindo

um aumento da virulência do microorganismo após passagens sucessivas em seres humanos. É provável que variações na virulência de distintas cepas virais possam contribuir para a gravidade das infecções por dengue (Rosen 1977). Uma evidência disto foi o aparecimento do DHF/DSS nas Américas, apenas após a introdução, nessa parte do mundo, de variantes específicas do sorotipo 2, originárias do sudeste asiático (Rico-Hesse et al. 1998). A evolução genética do vírus poderia resultar em variações virulentas dentro dos sorotipos virais de dengue, que poderiam ser responsáveis pela variabilidade na expressão clínica da doença, determinando o maior ou menor potencial epidêmico de FHD/SCD. Entretanto, não foram descritas até o momento mutações específicas claramente associadas a quadros de DHF/DSS (Lanciotti et al. 1994, Chungue et al. 1995).

Atualmente, a teoria mais aceita é a multifatorial, que leva em consideração: infecção seqüencial por sorotipos diferentes, fatores próprios do hospedeiro, virulência da cepa infectante e surgimento de variações genéticas mais virulentas (Kouri et al. 1987).

## **5. Quadro clínico**

As infecções pelos vírus da dengue podem ser assintomáticas ou produzir febre não diferenciada, febre da dengue ou febre hemorrágico da dengue ou síndrome do choque da dengue (WHO 1997). A maioria das pessoas infectadas pelo vírus da dengue, são assintomáticas e uma pequena parcela apresenta uma febre indiferenciada ou dengue clássico. Um número menor de doentes pode evoluir para formas mais grave, como FHD e SCD, podendo evoluir para óbito (Shepard et al. 2004).

As características clínicas do dengue freqüentemente dependem da idade do paciente. Os lactentes e as crianças pequenas podem sofrer de febre não diferenciada com erupção maculopapular, além de sonolência, apatia, anorexia, irritabilidade (Nogueira 2005, SVS/MS 2005). As crianças maiores e os adultos têm desde uma síndrome febril benigna até uma doença incapacitante, com início abrupto de febre alta, cefaléia severa, dor retro orbital,

dores articulares e musculares, exantema, diarreia e vômitos (Martinez-Torres 1995). Fenômenos hemorrágicos como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal e metrorragia não são incomuns (Padbidri et al. 1995).

Muitas epidemias de dengue são acompanhadas por complicações que envolvem sangramentos, tais como epistaxe, sangramento gengival, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia (Fagbami et al. 1995). Em alguns poucos casos, um sangramento singularmente severo pode levar o paciente a óbito. É importante diferenciar os casos de febre de dengue com hemorragia incomum dos casos de febre hemorrágica do dengue (WHO 1997). No entanto, a principal causa de choque nos pacientes com FHD não são as hemorragias espontâneas e sim a perda de líquido para o terceiro espaço (Pan & Chow 1984).

Os casos típicos de dengue hemorrágico são caracterizados por quatro manifestações clínicas principais: febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e, freqüentemente, insuficiência circulatória (WHO 1997). Um achado laboratorial clínico importante é a trombocitopenia de moderada a acentuada com hemoconcentração intercorrente (De Pina et al. 1995).

Durante o início da fase febril podem ser vistas pequenas petéquias disseminadas pelas extremidades, axilas, face. Uma erupção petequeial confluyente com pequenas áreas redondas características podem algumas vezes ser vistas na convalescência, quando a temperatura já está normal. Pode ocorrer uma erupção maculopapular ou do tipo de rubéola, precoce ou tardiamente na doença (Seijo & Deodato 2001). A epistaxe e o sangramento de gengiva são menos comuns. Ocasionalmente ocorre hemorragia gastrointestinal moderada (Gomber et al. 2001).

Em casos graves, após poucos dias de febre, o estado do paciente se deteriora repentinamente. Quando da queda da temperatura corpórea, ou logo após a mesma, entre o terceiro e sétimo dia de doença, surgem sinais de insuficiência circulatória: pele fria, manchada e congestionada, cianose

periférica e taquisfigmia (Martinez-Torres 1995). Embora alguns pacientes possam parecer letárgicos, tornam-se inquietos e rapidamente passam para o estágio crítico do choque. As dores abdominais agudas são queixas freqüentes logo antes do início do choque (Nimmannitya 1987).

A convalescença dos pacientes com dengue hemorrágica, com ou sem choque, é de curta duração e sem maiores problemas. Mesmo em caso de choque profundo, uma vez que este é superado, o paciente que sobreviver se recupera em 2 a 3 dias (WHO 1997).

Manifestações clínicas, anteriormente consideradas raras, têm sido descritas, com freqüência crescente, nos últimos anos. Entre elas incluem-se manifestações do sistema nervoso central tais como: convulsões, alteração de consciência, espasticidade muscular e paresias transitórias (Misra et al. 2006). Estudo realizado na Colômbia em crianças com manifestações incomuns, mostrou que manifestações neurológicas representava 25% (Mendez & Gonzalez 2006). Recentemente, foi notificado um surto com mais de 50 casos de dengue com complicações neurológicas no norte do Brasil (comunicação pessoal).

Alterações das enzimas hepáticas, de intensidade variada, são alterações freqüentes em pacientes com dengue (Souza et al. 2004). Em várias ocasiões, tem-se observado insuficiência hepática, caracterizada por grande aumento dos níveis séricos das aminotransferases e por necrose extensa dos hepatócitos (Ling et al. 2007). Em alguns países do sudeste asiático, a hepatite por vírus dengue em crianças, tem ultrapassado as hepatites causadas por vírus da hepatite A (Poovorawan et al. 2006). Relatos de alteração da função cardíaca, expressa por miocardites ou por disfunção do sistema de condução, pelo vírus da dengue, têm sido descritos (Wali et al. 1998).

## **6. Diagnóstico Laboratorial**

O diagnóstico específico é feito pelo isolamento do agente ou através de métodos sorológicos, sendo também possível o uso de técnicas de biologia

molecular para detecção de antígeno ou de RNA viral e de imunohistoquímica para a detecção de antígenos em tecidos (Guzman & Kouri 2004).

**a) Isolamento viral:** o vírus da dengue é isolado do sangue ou de outros fluidos corpóreos, geralmente, até o quinto dia após o início dos sintomas, fase considerada como virêmica. A identificação do sorotipo viral é realizada por técnica de imunofluorescência indireta, aplicando-se anticorpos monoclonais específico para cada sorotipo (Henchal et al. 1983). Quatro técnicas estão descritas para o isolamento vírus: inoculação em cérebros de ratos recém-nascidos, cultura em células de mamíferos, inoculação intratorácica em mosquito adultos e inoculação em células de mosquito. O último método é o mais utilizado. Existem três linhagens de células disponíveis, entretanto, a mais usada é a C6/36 do *A. albopictus*, por possibilitar maior sensibilidade, rapidez e menor custo em relação às outras linhagens (Guzman & Kouri 1996).

**b) Detecção de antígenos virais:** utilizado, principalmente, para elucidação dos casos pós-morte através da imunohistoquímica (Guzman & Kouri 2004). Um ensaio imunoenzimático, tipo captura de antígeno, também foi padronizado, tendo como princípio a detecção de uma proteína não estrutural do vírus dengue, a NS1. Essa proteína pode ser detectada na fase aguda da doença e quantificada para determinar a virêmia. Segundo alguns autores, a NS1 estaria relacionada a formas mais grave da doença (Kumarasamy et al. 2007).

**c) Teste de biologia molecular:** Nos últimos anos, esses testes tornaram-se importantes ferramentas para o diagnóstico de dengue, assim como para estudos de vigilância entomológica e de epidemiologia molecular. Também mostraram-se úteis na pesquisa de patogenia e estudos de vacinas além de detectarem infecções concorrentes por sorotipos diferentes (Shu & Huang 2004). Consistem em técnicas de detecção, quantificação e sequenciamento do RNA viral. Dentre estas técnicas, destaca-se o RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction) que permite identificar o sorotipo

viral com mais sensibilidade que o isolamento viral (Sudiro et al. 2001). O RSS-PCR (Restriction Site-Specific Polimerase Chain Reaction) proporciona a genotipagem viral, possibilitando estabelecer uma vigilância molecular, bem como detecção de mutações (Harris et al. 1999). Além disso, o PCR em tempo real e Multiplex RT-PCR quantificam e fazem a sorotipagem do vírus respectivamente (Chao et al. 2007).

**d) Sorologia:** através das técnicas de sorologias podemos diagnosticar infecção aguda, infecção prévia, re-infecção e até sorotipagem dos vírus da dengue e também podemos fazer inquéritos soroepidemiológicos e observar a distribuição dos sorotipos na população (Guzman & Kouri 1996). Entre as técnicas mais utilizadas temos: a inibição da hemoaglutinação, que detecta infecção primária a partir do quinto dia de doença e infecção secundária através da comparação dos títulos das amostras colhidas na fase aguda e outra colhida na fase de convalescença (Sa-NGasang et al. 2003). Soro neutralização que é padrão ouro para determinar infecção secundária, além de ser bastante útil para determinar os sorotipos virais em inquéritos soroepidemiológicos (Guzman & Kouri 2004). ELISA que pode diagnosticar infecção aguda através da pesquisa de IgM, a partir do quarto dia de doença, ou através da soro conversão de amostras colhidas na fase aguda e outra na fase de convalescença. Pode identificar infecção secundária através da titulação da IgG, ou razão da densidade ótica entre IgM/IgG ou através da realização do teste de avidéz da IgG para dengue (Shu et al. 2003, de Souza et al. 2004). Dentre estes testes o mais utilizado para diagnosticar infecção aguda é o teste MAC-ELISA, que é um teste de captura e que apresenta uma ótima sensibilidade e especificidade (Chow & Hsu 1989, Groen et al. 2000).

## **7. Controle da dengue**

### 7.1 Controle do Vetor

O controle da dengue é um grande desafio mundial. Estima-se que mais de 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas de risco de dengue, sobretudo em áreas tropicais e subtropicais (WHO/TDR 2006). O mosquito transmissor apresenta uma enorme facilidade de adaptação em diversas condições ambientais. Além disso, deve-se considerar o crescimento populacional e a urbanização acelerada, associadas a uma infra-estrutura de saneamento básico deficiente, em várias regiões do mundo. Considerando que, ainda, não se dispõe de vacina comprovadamente eficaz e nem de tratamento etiológico específico, o controle da dengue consiste, basicamente, no combate ao vetor e na adoção de medidas para reduzir a letalidade da doença (Gubler 1989, Gubler & Clark 1994).

No Brasil, no início do século XX houve um combate sistematizado ao *Aedes aegypti*, com o objetivo de erradicar a febre amarela urbana (FUNASA 2001). Em meados da década de 30, a Fundação Rockefeller executou várias campanhas de erradicação do vetor no continente americano (Löwy 1999). A partir da década de 40, a PAHO e a WHO coordenaram programas de erradicação continental do *Aedes aegypti*, obtendo êxito, principalmente no Brasil, que entre o início da década de 40 e final da década de 70 foi considerado, por duas vezes, área livre de *Aedes aegypti*, em 1955 e 1973. (Donalisio et al.2001, Tauil 2002).

No entanto desde a sua última re-introdução, em 1976, o mosquito não foi mais erradicado e isso ocorreu devido às falhas da vigilância epidemiológica e às más condições sócias ambientais decorrentes da urbanização acelerada, facilitando a disseminação do mosquito. Nesta época foram utilizados métodos tradicionais na tentativa de erradicar o vetor, mas que não foram bem sucedidos. Os programas, coordenados pela Sucam, centraram-se em produtos químicos, com a limitada participação da comunidade e com pouca utilização de instrumentos epidemiológicos. Estes programas eram incapazes de conter o vetor por causa de sua grande capacidade de adaptação a um ambiente que muda rapidamente pela urbanização (MS/SVS 2003).

Em 1996, o Ministério da Saúde do Brasil implantou o Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAe). Na prática, o PEAe contribuiu para luta contra o vetor, aumentando consideravelmente recursos para o projeto. As atividades da prevenção centraram-se principalmente em torno da utilização dos inseticidas, no entanto este programa não conseguiu diminuir o avanço do mosquito para a maioria dos estados brasileiros, com isso o Ministério mudou as metas de erradicação para controle do vetor e criou o Plano de Intesificação das Ações de Controle da Dengue, onde o foco das ações centrou-se no combate do vetor nas áreas de maior incidência da doença (PIACD) (FUNASA 2001).

Dando continuidade ao PIACD, em 2002 foi implantado o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), tendo como principais objetivos: reduzir a infestação pelo o *A. aegypti*, reduzir a incidência da dengue e reduzir da letalidade por febre hemorrágica da dengue (MS/FUNASA 2002, Braga et al. 2005).

Os principais criadouros do mosquito são reservatórios artificiais de água, produzidos pelos seres humanos (Tauil 2006). O enfoque atual do programa de controle da dengue é a eliminação mecânica dos criadouros, com vistas a reduzir os índices de infestação do vetor. Assim sendo, o combate ao *A. aegypti* inclui saneamento do meio ambiente que tem como base a educação, a comunicação e a informação visando esclarecer a população sobre os possíveis criadouros do mosquito. O combate direto ao vetor consiste em ações contra as larvas e contra os mosquitos adultos. Para a eliminação das formas imaturas utiliza-se larvicida ou controle biológico com o uso de peixes e/ou bactérias específicas que infectam as larvas do mosquito e, para a eliminação da forma alada utiliza-se inseticida (Tauil 2001, Teixeira et al. 2001, MS/FUNASA 2002). O mosquito adulto já apresenta resistência aos inseticidas organoclorados, organofosforados e, parcialmente aos piretróides. As larvas, também, têm apresentado resistência aos organofosforados (Tauil

2006). Cabe ressaltar que, atualmente, nenhum país do mundo conseguiu eliminar a transmissão da dengue após a sua re-emergência, na segunda metade do século XX (Tauil 2006). Considerando que não existem evidências da viabilidade de uma política de erradicação do vetor, em curto prazo, o PNCD busca incorporar às estratégias de controle, elementos como a mobilização social e a participação comunitária, para combater, de forma mais adequada, um vetor altamente domiciliado e facilmente adaptável às mais diversas condições ambientais.

## 7.2 Vacina

A grande adaptabilidade do mosquito transmissor da dengue às mais diversas condições ambientais e a precária infra-estrutura da maioria das cidades tornam o controle vetorial da dengue uma tarefa difícil. As estratégias para controle do vetor são trabalhosas, exigem participação comunitária e empenho público constante, com resultados parciais e, na maioria das vezes, não sustentados. Como alternativa para o controle do dengue surge necessidade urgente de uma vacina segura, que seja custo efetiva e que confira proteção duradoura contra os quatro sorotipos do vírus da dengue. O desenvolvimento de uma vacina, para uso em larga escala, é considerado prioritário pela OMS (WHO/TDR 2006). Entretanto, o seu desenvolvimento tem sido dificultado devido a exigências e problemas, tais como a necessidade da vacina imunizar contra os quatro tipos de dengue, com alta eficiência, para evitar o mecanismo fisiopatológico que desencadeia a dengue hemorrágica e a inexistência de um modelo experimental e confiável para estudar a resposta pós-vacinal (Chaturvedi et al. 2005, WHO/TDR 2006).

Uma vacina ideal para dengue deveria cumprir as seguintes exigências: promover imunização prolongada contra os quatro tipos de vírus do dengue, não causar o fenômeno de facilitação, por anticorpos, da penetração viral em macrófagos (*antibody dependent enhancement - ADE*), que inicia o mecanismo

fisiopatológico responsável pela dengue hemorrágica; ter baixo custo; ter baixa toxicidade (principalmente neuro e hepatotoxicidade). (Whitehead et al. 2007).

As vacinas para dengue, já existentes ou em fase de desenvolvimento, podem ser classificadas em: vacinas de vírus vivo atenuado; vacinas de vírus inativados; vacinas de engenharia genética (vacinas recombinantes e vacinas de DNA).

#### a) Vacinas de vírus vivo atenuado

Como critérios iniciais de atenuação viral, buscaram-se marcadores biológicos que serviram como critérios de atenuação do vírus, como o tamanho das placas que devem ser pequenas nas sucessivas passagens em culturas celulares, que tivessem uma maior sensibilidade a mudança de temperatura, produzissem viremia reduzida em macacos e baixa neurovirulência em camundongos, prolongando sua sobrevivência. Segundo tais critérios, foram desenvolvidos muitos vírus atenuados, os quais eram pouco imunogênicos ou não produziam a infecção (Bhamarapavati & Sutee 2000). Entretanto, alguns vírus foram considerados potencialmente aceitáveis para a produção de vacinas. Exemplos destes são o DEN2 PR-159/S1, com o qual se conseguiu imunizar pacientes, necessitando, entretanto, de imunização simultânea com a vacina de febre amarela, e a vacina tailandesa para o dengue tipo 2 (PDK53) (Sun et al. 2003). Com a evolução dos estudos para vacinas de dengue, concluiu-se que os marcadores *in vitro* e *in vivo*, utilizando primatas, não eram ideais e havia necessidade da utilização de voluntários humanos. Finalmente, nos últimos quinze anos, um grupo de pesquisadores na Tailândia, produziu vírus atenuados e potencialmente imunogênicos contra os quatro tipos de dengue. Esses vírus foram testados em voluntários humanos, sem infecção prévia por dengue ou outros *flavivirus*, obtendo taxas de seroconversão em 70 a 95% dos casos (Sun et al. 2003). Raros casos tiveram febre baixa ou exantemas, principalmente, em crianças. Também, observou-se que as crianças necessitam de menor dose viral para imunização (Sabchareon et al.

2004). Concluiu-se, desses estudos, que a vacina quadrivalente é segura e imunogênica. Atualmente, encontra-se em fase padronização a dose de cada vírus para compor uma vacina de uso em larga escala.

Existem duas vacinas de vírus atenuados em fases avançadas de desenvolvimento, sendo produzidas pelos laboratórios Sanofi-Pasteur e Glaxo-SmithKline Biologicals. As duas apresentam alta eficácia, tolerabilidade e segurança nas fases I e II dos ensaios e estão em andamento na fase III nos ensaios clínicos (Halstead & Deen 2002, da Silva & Richtmann 2006).

## II. Vacinas de vírus inativados

O desenvolvimento dessas vacinas vêm enfrentando dificuldades pelo fato desses vírus não se replicarem em altos títulos nos camundongos ou culturas de células. Este fato levou ao quase abandono desse processo de produção vacinal para dengue, devido à necessidade de concentrar os materiais contendo vírus, dificultando e encarecendo muita a produção em larga escala. (Eckels et al. 2003).

## III. Vacinas de engenharia genética

Vacinas recombinantes por expressão de proteínas de dengue em células eucarióticas tem sido obtidas com Baculovirus recombinantes, contendo a proteína E viral. Conseguiu-se a expressão em células do inseto *Spodoptera frugiperda*, que passaram a eliminar E sob uma forma solúvel. Observou-se que camundongos imunizados com esta proteína produziam anticorpos neutralizantes e ficavam protegidos da infecção (Porter et al. 1998). Pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz e Bio-Manguinhos já desenvolveram vacinas para os sorotipos DEN 1, DEN 2 e DEN 4, com boa atenuação viral em primatas e estão trabalhando no desenvolvimento na vacina para o DEN 3 (Bonaldo 2006).

Quimeras são vírus viáveis obtidos a partir da recombinação genética de um vírus com genes codificantes de um antígeno que se pretende obter de outros vírus (da Silva & Richtmann 2006).

Vírus mutantes e quiméricos também têm sido utilizados em diversos centros de pesquisas com animais. Apesar do aparente sucesso com alguns experimentos, ainda há grande desconhecimento das mudanças que seriam necessárias para a atenuação desses vírus. No entanto, a possibilidade de criação de quimeras de flavivírus abriu uma avenida no desenvolvimento de vacinas (Chaturvedi et al. 2005).

Temos vários grupos de pesquisas envolvidos na criação de uma vacina segura e eficaz contra os quatro sorotipos de dengue e que nos próximos cinco anos, provavelmente, teremos uma já pronta, no entanto, paralela a essas pesquisas deveriam ter investimentos, também, em investigação básica para se conhecer melhor a patogenia e fisiopatologia desta doença, para definir indicadores de proteção que sirvam para avaliar os candidatos vacinais. Além disso, há uma necessidade de se investir em pesquisas no desenvolvimento de drogas contra o vírus da dengue, tendo como principal objetivo a evolução de FD para FHD e ou SCD (Haslstead & Deen 2002, Torres 2005, Normile 2007).

## 8. Referências Bibliográficas

Anderson C. R., Downs W. G., Hill A. E. 1956. Isolation of dengue virus from a human being in Trinidad. *Science* 124: 224-225.

Armstrong P. M., Rico-Hesse R. 2003. Efficiency of dengue serotype 2 virus strains to infect and disseminate in *Aedes aegypti*. *Am J Trop Med Hyg* 68: 539-544.

Bhamarapavati N., Sutee Y. 2000. Live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 18 Suppl 2: 44-47.

Bonaldo M. 2006. Vacina Recombinate em Estudo. 2006

Braga I. A., Mello C. B., Peixoto A. A., Valle D. 2005. Evaluation of methoprene effect on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) development in laboratory conditions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 435-440.

Chao D. Y., Davis B. S., Chang G. J. 2007. Development of multiplex real-time reverse transcriptase PCR assays for detecting eight medically important flaviviruses in mosquitoes. *J Clin Microbiol* 45: 584-589.

Chareonsook O., Foy H. M., Teeraratkul A., Silarug N. 1999. Changing epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Epidemiol Infect* 122: 161-166.

Chaturvedi U. C., Shrivastava R., Nagar R. 2005. Dengue vaccines: problems and prospects. *Indian J Med Res* 121: 639-652.

Chow L., Hsu S. T. 1989. MAC-ELISA for the detection of IgM antibodies to dengue type I virus (rapid diagnosis of dengue type I virus infection). *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 22: 278-285.

Chungue E., Cassar O., Drouet M. T., Guzman M. G., Laille M., Rosen L., Deubel V. 1995. Molecular epidemiology of dengue-1 and dengue-4 viruses. *J Gen Virol* 76 ( Pt 7): 1877-1884.

da Silva L. J., Richtmann R. 2006. Vaccines under development: group B streptococcus, herpes-zoster, HIV, malaria and dengue. *J Pediatr (Rio J)* 82: S115-124.

Dar L., Broor S., Sengupta S., Xess I., Seth P. 1999. The first major outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 5: 589-590.

Database T. U. V. 2003. Disponível em. Acessado em.

De Pina J. J., Raphenon G., Morillon M., Fourcade L., Martet G., Touze J. E. 1995. Pathogenic approach of thrombopenia in dengue and its hemorrhagic complications. *Bull Soc Pathol Exot* 88: 3-6.

de Souza V. A., Fernandes S., Araujo E. S., Tateno A. F., Oliveira O. M., Oliveira R. R., Pannuti C. S. 2004. Use of an immunoglobulin G avidity test to discriminate between primary and secondary dengue virus infections. *J Clin Microbiol* 42: 1782-1784.

Donalisio M. R., Alves M. J., Visockas A. 2001. A survey of knowledge and attitudes in a population about dengue transmission--region of Campinas Sao Paulo, Brazil--1998. *Rev Soc Bras Med Trop* 34: 197-201.

Eckels K. H., Dubois D. R., Putnak R., Vaughn D. W., Innis B. L., Henchal E. A., Hoke C. H., Jr. 2003. Modification of dengue virus strains by passage in primary dog kidney cells: preparation of candidate vaccines and immunization of monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 69: 12-16.

Fadilah S. A., Sahrir S., Raymond A. A., Cheong S. K., Aziz J. A., Sivagengei K. 1999. Quantitation of T lymphocyte subsets helps to distinguish dengue

hemorrhagic fever from classic dengue fever during the acute febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 30: 710-717.

Fagbami A. H., Mataika J. U., Shrestha M., Gubler D. J. 1995. Dengue type 1 epidemic with haemorrhagic manifestations in Fiji, 1989-90. *Bull World Health Organ* 73: 291-297.

Feres V. C., Martelli C. M., Turchi M. D., Junior J. B., Nogueira R. M., Rocha B. A., Silva L. F., de Jesus Silva M. M., de Paula Cardoso Dda D. 2006. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. *J Clin Virol* 37: 179-183.

Figueiredo L. T. 2000. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect* 2: 1643-1649.

Figueiredo L. T., Cavalcante S. M., Simoes M. C. 1990. Dengue serologic survey of schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil, in 1986 and 1987. *Bull Pan Am Health Organ* 24: 217-225.

Forattini O. P., Kakitani I., Ueno H. M. 2001. Emergence of *Aedes albopictus* in artificial containers. *Rev Saude Publica* 35: 456-460.

Gomber S., Ramachandran V. G., Kumar S., Agarwal K. N., Gupta P., Gupta P., Dewan D. K. 2001. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever--a reappraisal. *Indian Pediatr* 38: 477-481.

Goncalvez A. P., Escalante A. A., Pujol F. H., Ludert J. E., Tovar D., Salas R. A., Liprandi F. 2002. Diversity and evolution of the envelope gene of dengue virus type 1. *Virology* 303: 110-119.

Groen J., Koraka P., Velzing J., Copra C., Osterhaus A. D. 2000. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 7: 867-871.

Gubler D. J. 1987. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas. *P R Health Sci J* 6: 107-111.

Gubler D. J. 1989. *Aedes aegypti* and *Aedes aegypti*-borne disease control in the 1990s: top down or bottom up. Charles Franklin Craig Lecture. *Am J Trop Med Hyg* 40: 571-578.

Gubler D. J. 1998. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 11: 480-496.

Gubler D. J., Clark G. G. 1994. Community-based integrated control of *Aedes aegypti*: a brief overview of current programs. *Am J Trop Med Hyg* 50: 50-60.

Gubler D. J., Clark G. G. 1996. Community involvement in the control of *Aedes aegypti*. *Acta Trop* 61: 169-179.

Guilarde A. O., Turchi M. D., Junior J. B. S., Feres V. C. R., Rocha B., Levi J., Souza V., Boas L. S. V., Pannuti C., Martelli C. M. T. 2008. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes related to Viral Load, Serotypes and Antibody Response. *Juornal Infect Disises*

Guzman M. G., Kouri G. 1996. Advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 3: 621-627.

Guzman M. G., Kouri G. 2003. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 27: 1-13.

Guzman M. G., Kouri G. 2004. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* 8: 69-80.

Guzman M. G., Kouri G., Valdes L., Bravo J., Alvarez M., Vazques S., Delgado I., Halstead S. B. 2000. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol* 152: 793-799; discussion 804.

Guzman M. G., Kouri G. P., Bravo J., Calunga M., Soler M., Vazquez S., Venereo C. 1984. Dengue haemorrhagic fever in Cuba. I. Serological confirmation of clinical diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78: 235-238.

Halstead S. B. 1988. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 239: 476-481.

Halstead S. B. 2002. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev Cubana Med Trop* 54: 171-179.

Halstead S. B. 2006. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica* 20: 407-415.

Halstead S. B. 2007. Dengue. *Lancet* 370: 1644-1652.

Halstead S. B., Deen J. 2002. The future of dengue vaccines. *Lancet* 360: 1243-1245.

Halstead S. B., Lan N. T., Myint T. T., Shwe T. N., Nisalak A., Kalyanarooj S., Nimmannitya S., Soegijanto S., Vaughn D. W., Endy T. P. 2002. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis* 8: 1474-1479.

Harris E., Sandoval E., Xet-Mull A. M., Johnson M., Riley L. W. 1999. Rapid subtyping of dengue viruses by restriction site-specific (RSS)-PCR. *Virology* 253: 86-95.

Harris E., Videa E., Perez L., Sandoval E., Tellez Y., Perez M. L., Cuadra R., Rocha J., Idiaquez W., Alonso R. E., Delgado M. A., Campo L. A., Acevedo F., Gonzalez A., Amador J. J., Balmaseda A. 2000. Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 63: 5-11.

Henchal E. A., McCown J. M., Seguin M. C., Gentry M. K., Brandt W. E. 1983. Rapid identification of dengue virus isolates by using monoclonal antibodies in an indirect immunofluorescence assay. *Am J Trop Med Hyg* 32: 164-169.

Ibanez-Bernal S., Briseno B., Mutebi J. P., Argot E., Rodriguez G., Martinez-Campos C., Paz R., de la Fuente-San Roman P., Tapia-Conyer R., Flisser A. 1997. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. *Med Vet Entomol* 11: 305-309.

Kouri G. P., Guzman M. G., Bravo J. R. 1987. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 821-823.

Kouri G. P., Guzman M. G., Bravo J. R., Triana C. 1989. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 67: 375-380.

Kumarasamy V., Chua S. K., Hassan Z., Wahab A. H., Chem Y. K., Mohamad M., Chua K. B. 2007. Evaluating the sensitivity of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J* 48: 669-673.

La Corte dos Santos R. 2003. Updating of the distribution of *Aedes albopictus* in Brazil (1997-2002). *Rev Saude Publica* 37: 671-673.

Lanciotti R. S., Gubler D. J., Trent D. W. 1997. Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. *J Gen Virol* 78 ( Pt 9): 2279-2284.

Lanciotti R. S., Lewis J. G., Gubler D. J., Trent D. W. 1994. Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *J Gen Virol* 75 ( Pt 1): 65-75.

Lewis J. A., Chang G. J., Lanciotti R. S., Kinney R. M., Mayer L. W., Trent D. W. 1993. Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. *Virology* 197: 216-224.

Libraty D. H., Endy T. P., Hough H. S., Green S., Kalayanarooj S., Suntayakorn S., Chansiriwongs W., Vaughn D. W., Nisalak A., Ennis F. A., Rothman A. L. 2002. Differing influences of virus burden and immune activation on disease severity in secondary dengue-3 virus infections. *J Infect Dis* 185: 1213-1221.

Ling L. M., Wilder-Smith A., Leo Y. S. 2007. Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever. *J Clin Virol* 38: 265-268.

Lounibos L. 2002. Invasion by insect vectors of human in the Americas. *Annual Review of Entomology* 47: 233, 266.

Martinez-Torres E. 1995. Dengue and hemorrhagic dengue: the clinical aspects. *Salud Publica Mex* 37 Suppl: S29-44.

Martinez E., Guzman M. G., Valdes M., Soler M., Kouri G. 1993. Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection. *Rev Cubana Med Trop* 45: 97-101.

Martins V. E., Martins M. G., de Araujo J. M., Silva L. O., Monteiro H. A., Castro F. C., Vasconcelos P. F., Guedes M. I. 2006. First report of *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* in the state of Ceara, Brazil. *Rev Saude Publica* 40: 737-739.

McBride W. J., Bielefeldt-Ohmann H. 2000. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect* 2: 1041-1050.

Mendez A., Gonzalez G. 2006. Abnormal clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in children. *Biomedica* 26: 61-70.

Misra U. K., Kalita J., Syam U. K., Dhole T. N. 2006. Neurological manifestations of dengue virus infection. *J Neurol Sci* 244: 117-122.

Monath T. P. 1986. *Aedes albopictus*, an exotic mosquito vector in the United States. *Ann Intern Med* 105: 449-451.

Mongkolsapaya J., Dejnirattisai W., Xu X. N., Vasanawathana S., Tangthawornchaikul N., Chairunsri A., Sawasdivorn S., Duangchinda T., Dong T., Rowland-Jones S., Yenchitsomanus P. T., McMichael A., Malasit P., Screaton G. 2003. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med* 9: 921-927.

MS/DATASUS 2008. Números de casos de dengue notificados de 2001 a 2006, por faixa etária, em Goiânia. 2008

MS/FUNASA 2002. Programa Nacional de Controle da Dengue. 2002

MS/SVS 2000. Informe Epidemiológico da Dengue. 2000

MS/SVS 2003. Informe Epidemiológico da Dengue. 2003

MS/SVS 2005. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. 2005

MS/SVS 2008a. Informe Epidemiológico da Dengue. 2008a

MS/SVS 2008b. Números de casos de dengue notificados de 2001 a 2006, por faixa etária, no Brasil. 2008b

Narayanan M., Aravind M. A., Thilothammal N., Prema R., Sargunam C. S., Ramamurty N. 2002. Dengue fever epidemic in Chennai--a study of clinical profile and outcome. *Indian Pediatr* 39: 1027-1033.

Nimmannitya S. 1987. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 18: 392-397.

Nogueira R. M., Miagostovich M. P., Lampe E., Schatzmayr H. G. 1990. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 85: 253.

Nogueira R. M., Zagner S. M., Martins I. S., Lampe E., Miagostovich M. P., Schatzmayr H. G. 1991. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) caused by serotype 2 in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 86: 269.

Nogueira S. A. 2005. The challenge of diagnosing dengue in children. *J Pediatr (Rio J)* 81: 191-192.

Normile D. 2007. Tropical diseases. Hunt for dengue vaccine heats up as the disease burden grows. *Science* 317: 1494-1495.

Osanai C. H., Travassos da Rosa A. P., Tang A. T., do Amaral R. S., Passos A. D., Tauil P. L. 1983. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 25: 53-54.

Padbidri V. S., Adhikari P., Thakare J. P., Ilkal M. A., Joshi G. D., Pereira P., Guttikar S. N., Walhekar B. D., Chowta N., Hegde B. M. 1995. The 1993 epidemic of dengue fever in Mangalore, Karnataka state, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 26: 699-704.

PAHO 1994. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. *Scientific publication 548*:

PAHO 2007. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever, region of the Americas. 2007

Pan American Health Organization 2007.

Pan H. Y., Chow J. S. 1984. A case of hemorrhagic dengue without hypovolemia in an adult. *Trop Geogr Med* 36: 305-307.

Penna M. L. 2003. A challenge for the public health system in Brazil: dengue control. *Cad Saude Publica* 19: 305-309.

Pinheiro F. P., Corber S. J. 1997. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 50: 161-169.

Poovorawan Y., Hutagalung Y., Chongsrisawat V., Boudville I., Bock H. L. 2006. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 26: 17-23.

Porter K. R., Kochel T. J., Wu S. J., Raviprakash K., Phillips I., Hayes C. G. 1998. Protective efficacy of a dengue 2 DNA vaccine in mice and the effect of CpG immuno-stimulatory motifs on antibody responses. *Arch Virol* 143: 997-1003.

Rico-Hesse R., Harrison L. M., Nisalak A., Vaughn D. W., Kalayanarooj S., Green S., Rothman A. L., Ennis F. A. 1998. Molecular evolution of dengue type 2 virus in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 58: 96-101.

Rocco I. M., Kavakama B. B., Santos C. L. 2001. First isolation of dengue 3 in Brazil from an imported case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 43: 55-57.

Rosen L. 1977. The Emperor's New Clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 26: 337-343.

Sa-ngasang A., Wibulwattanakij S., Chanama S., A O. r., A A. n., Anantapreecha S., Sawanpanyalert P., Kurane I. 2003. Evaluation of RT-PCR as a tool for diagnosis of secondary dengue virus infection. *Jpn J Infect Dis* 56: 205-209.

Sabchareon A., Lang J., Chanthavanich P., Yoksan S., Forrat R., Attanath P., Sirivichayakul C., Pengsaa K., Pojjaroen-Anant C., Chambonneau L., Saluzzo J. F., Bhamarapravati N. 2004. Safety and immunogenicity of a three dose regimen of two tetravalent live-attenuated dengue vaccines in five- to twelve-year-old Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 23: 99-109.

Sang R. C. Dengue in Africa. Special Programme for Research & Training In Tropical Diseases.

Schatzmayr H. G., Nogueira R. M., Travassos da Rosa A. P. 1986. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro--1986. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 81: 245-246.

Secretaria de Vigilancia em Saude

Segura Mde N., Monteiro H. A., Lopes Eda S., da Silva O. V., Castro F. C., Vasconcelos P. F. 2003. Occurrence of *Aedes albopictus* in the state of Para, Brazil. *Rev Saude Publica* 37: 388-389.

Seijo A., Cernigoi B., Deodato B. 2001. Dengue imported from Paraguay to Buenos Aires. Clinical and epidemiological report of 38 cases. *Medicina (B Aires)* 61: 137-141.

Seneviratne S. L., Malavige G. N., de Silva H. J. 2006. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 608-614.

Shepard D. S., Suaya J. A., Halstead S. B., Nathan M. B., Gubler D. J., Mahoney R. T., Wang D. N., Meltzer M. I. 2004. Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine. *Vaccine* 22: 1275-1280.

Shu P. Y., Chen L. K., Chang S. F., Yueh Y. Y., Chow L., Chien L. J., Chin C., Lin T. H., Huang J. H. 2003. Comparison of capture immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and nonstructural protein NS1 serotype-specific IgG ELISA for differentiation of primary and secondary dengue virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 10: 622-630.

Shu P. Y., Huang J. H. 2004. Current advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 11: 642-650.

Sierra B., Alegre R., Perez A. B., Garcia G., Sturn-Ramirez K., Obasanjo O., Aguirre E., Alvarez M., Rodriguez-Roche R., Valdes L., Kanki P., Guzman M. G. 2007. HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele frequencies in Cuban individuals with antecedents of dengue 2 disease: advantages of the Cuban population for HLA studies of dengue virus infection. *Hum Immunol* 68: 531-540.

Siqueira J. B., Jr., Martelli C. M., Coelho G. E., Simplicio A. C., Hatch D. L. 2005. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 48-53.

Siqueira J. B., Martelli C. M., Maciel I. J., Oliveira R. M., Ribeiro M. G., Amorim F. P., Moreira B. C., Cardoso D. D., Souza W. V., Andrade A. L. 2004. Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. *Am J Trop Med Hyg* 71: 646-651.

Souza L. J., Alves J. G., Nogueira R. M., Gicovate Neto C., Bastos D. A., Siqueira E. W., Souto Filho J. T., Cezario Tde A., Soares C. E., Carneiro Rda

C. 2004. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis* 8: 156-163.

Sudiro T. M., Zivny J., Ishiko H., Green S., Vaughn D. W., Kalayanarooj S., Nisalak A., Norman J. E., Ennis F. A., Rothman A. L. 2001. Analysis of plasma viral RNA levels during acute dengue virus infection using quantitative competitor reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 63: 29-34.

Sun W., Edelman R., Kanesa-Thanan N., Eckels K. H., Putnak J. R., King A. D., Hough H. S., Tang D., Scherer J. M., Hoke C. H., Jr., Innis B. L. 2003. Vaccination of human volunteers with monovalent and tetravalent live-attenuated dengue vaccine candidates. *Am J Trop Med Hyg* 69: 24-31.

SVS/MS 2007. Informe Epidemiológico da Dengue. 2007

Tauil P. L. 2001. Urbanization and dengue ecology. *Cad Saude Publica* 17 *Suppl*: 99-102.

Tauil P. L. 2002. Critical aspects of dengue control in Brazil. *Cad Saude Publica* 18: 867-871.

Tauil P. L. 2006. Perspectives of vector borne diseases control in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 275-277.

Teixeira M. G., Costa M. C., Barreto M. L., Barreto F. R. 2001. Epidemiology of dengue in Salvador-Bahia, 1995-1999. *Rev Soc Bras Med Trop* 34: 269-274.

Thavara U., Tawatsin A., Chansang C., Kong-ngamsuk W., Paosriwong S., Boon-Long J., Rongsriyam Y., Komalamisra N. 2001. Larval occurrence, oviposition behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Samui Island, Thailand. *J Vector Ecol* 26: 172-180.

Torres E. M. 2005. *Dengue*. FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 344 pp.

Uttayopas C. 1987. Effect of heparin and antiplasmin on platelet level in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 18: 380-382.

Vasconcelos P. F., de Menezes D. B., Melo L. P., Pessoa E. T., Rodrigues S. G., da Rosa E. S., Timbo M. J., Coelho I. C., Montenegro F., da Rosa J. F., et al. 1995. A large epidemic of dengue fever with dengue hemorrhagic cases in Ceara State, Brazil, 1994. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 37: 253-255.

Vaughan G., Olivera H., Santos-Argumedo L., Landa A., Briseno B., Escobar-Gutierrez A. 2002. Dengue virus replicative intermediate RNA detection by reverse transcription-PCR. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 198-200.

Wali J. P., Biswas A., Chandra S., Malhotra A., Aggarwal P., Handa R., Wig N., Bahl V. K. 1998. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Int J Cardiol* 64: 31-36.

Wang W. K., Chao D. Y., Kao C. L., Wu H. C., Liu Y. C., Li C. M., Lin S. C., Ho S. T., Huang J. H., King C. C. 2003. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *Virology* 305: 330-338.

Watts D. M., Burke D. S., Harrison B. A., Whitmire R. E., Nisalak A. 1987. Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. *Am J Trop Med Hyg* 36: 143-152.

Whitehead S. S., Blaney J. E., Durbin A. P., Murphy B. R. 2007. Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat Rev Microbiol* 5: 518-528.

WHO 1997. *Dengue Haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control, 2nd. World Health Organization Segunda*. Geneva: , pp.

WHO/TDR. TDR research on dengue: recommendations of a scientific working group. Dengue. Geneva, Switzerland. Jun.

World Health Organisation 1999a. *Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever* WHO regional publication, 29. pp.

World Health Organisation 1999b. *Prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: comprehensive guidelines*. 1999b

Artigo 1.

Este artigo será enviado à Revista de Saúde Pública.

**Perfil clínico-epidemiológico e confiabilidade da classificação de casos notificados de Dengue, no período de 2001 a 2006, em Goiânia Goiás.**

## Abstract

**Objectives:** To analyze the clinical and the epidemiological profile of dengue cases reported from 2001 to 2006 and to assess the reliability of the final diagnosis according to the official information system for communicable diseases (SINAN), in Goiânia. **Methods:** All suspected dengue cases reported to SINAN, in Goiânia - GO, from 2001 to 2006, were analyzed. Incidence/100.000 inhabitants, according to age groups were calculated. Final diagnoses were revised <sup>14</sup> and compared to diagnoses registered at SINAN (*Kappa* Coefficient). Statistical significance was established as  $p < 0.05$ . Statistical analysis was done using Epi Info 6.0 and SPSS for win 13.0. The study protocol was approved by the institutional ethics review board. **Results:** A total of 59,157 suspected dengue cases were reported, approximately 20 % in patients less than 15 years old, from 2001 to 2006. Incidence varied from 334 in 2004, reaching up 1.410/100,000 in 2002. An increase of severe cases was detected, varying from 0.2% in 2001 through 5.3% in 2006 ( $p < 0,001$ ). Among the total cases reported, from 2005 to 2006, 4,603 were laboratory-confirmed and 11.5% had severe dengue. The case- fatality rate for hemorrhagic dengue fever (FHD) was 7.4% (IC 95% 2.4 – 16.3). 1,240 cases were classified as dengue with complication (intermediate DH/DHF) using the revised classification, compared to 687 dengue cases with complication officially reported (SINAN). Among FHD cases officially reported, there was no information on plasma leakage for 44.2% of them. Agreement between clinical classification (SINAN) and revised classification was poor for patients younger than 15 years old (*Kappa* = 0,22; IC95% 0,20-0,24), with a better performance for those older than 15 anos (*Kappa*=0,71; IC95%0,70-0,72).

**Conclusion:** Goiânia is a high endemicity area for dengue with increase severe cases, in all ages' groups and high fatality rate, from 2001 through 2006. The official surveillance system was not able to detect many severe cases, specially among children.

## Resumo

**Objetivos:** Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de dengue notificados entre 2001 a 2006 e avaliar a confiabilidade da classificação clínica dos casos no SINAN, em Goiânia.

**Métodos:** Foram analisados todos os casos registrados no SINAN, com suspeita de dengue, em Goiânia - GO, de 2001 a 2006. Procedeu-se a distribuição de casos por mês e ano de notificação e calculou-se a incidência de dengue/100.000 hab, por faixa etária. Procedeu-se a re-classificação clínica dos casos <sup>14</sup> e posterior comparação com a classificação clínica digitada no SINAN (Coeficiente de *kappa*). Nível de significância de  $p < 0,05$ . Utilizamos os programas Epi Info 6.0 e SPSS 13.0. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da UFG.

**Resultado:** Foram notificados 59 157 casos suspeitos de dengue, dos quais 17,2 % em < de 15 anos, entre 2001 e 2006. A incidência de dengue variou de 334 em 2004 a 1 410 em 2002, casos /100.000hab. Foi evidenciado um aumento na proporção de formas graves (DCC ou FHD), variando de 0,2% em 2001 a 5,3% em 2006 ( $p < 0,001$ ). Do total de casos notificados, entre 2005 e 2006, 4603 foram confirmados laboratorialmente, sendo 11,5% de formas graves. A letalidade de febre hemorrágica da dengue foi de 7,4% (IC 95% 2,4 – 16,3). Foram identificados 1 240 casos de DCC, na classificação revisada e 687 casos de DCC na classificação do SINAN. Entre os casos notificados como FHD no SINAN, em 44,2% não havia registro de parâmetros indicativos de hemoconcentração. Observou-se uma baixa concordância entre a classificação do SINAN e a classificação revisada para < de 15 anos (*Kappa* = 0,22; IC95% 0,20-0,24), com melhor concordância na faixa etária 15 anos (*Kappa*=0,71; IC95%0,70-0,72).

**Conclusão:** Goiânia é uma região de alta endemicidade para dengue, com aumento de formas graves, em todas as faixas etárias e alta letalidade, de 2001 a 2006. O sistema de vigilância apresentou baixa sensibilidade em detectar casos potencialmente graves, com erros na classificação, sobretudo para casos pediátricos.

## Introdução

A dengue é a arbovirose mais freqüente em todo mundo, presente em mais de cem países, sendo considerada, atualmente, um grande problema de saúde pública nos países tropicais e subtropicais <sup>1</sup>. Estima-se que ocorram de 50 a 100 milhões de casos anualmente, no mundo <sup>2</sup>. De 2001 a 2006, o Brasil notificou, aproximadamente, 2 milhões de casos correspondendo a 70% dos casos de dengue das Américas <sup>3, 4</sup>. A dengue está presente em 26 unidades federadas brasileiras, com circulação simultânea, na maioria dos estados, dos sorotipos vírus DEN-1, DEN-2 e DEN-3, com predomínio desse último, desde 2003 <sup>3, 5</sup>. Em Goiânia, a primeira epidemia de dengue ocorreu em 1994, com rápida disseminação do vírus, atingindo a quase totalidade da área urbana do município, em curto período de tempo <sup>6</sup>. De 1994 a 2006, foram notificados 69 134 casos de dengue, dos quais 85,7% a partir de 2001. Concomitantemente com a expansão do número de casos notificados de dengue, foi registrado um maior número de casos graves, incluindo 71 óbitos entre 2001 e 2006, sinalizando para um agravamento da situação epidemiológica da dengue, na região <sup>5, 7</sup>.

No Brasil, predominam os casos notificados de dengue e de febre hemorrágica de dengue (FHD) em adultos jovens <sup>8</sup>, entretanto foi descrito o aumento do número de casos de dengue hemorrágico em crianças, no norte do país, nos últimos anos <sup>3</sup>. De modo semelhante, o aumento de formas graves da doença, em crianças, foi relatado em outros países da América do Sul e Central <sup>4, 9</sup>. Já a FHD é primariamente uma doença que acomete crianças, sendo uma das principais causas de hospitalização infantil, em países asiáticos, onde a circulação viral é endêmica nos últimos 50 anos <sup>10</sup>.

O monitoramento da situação epidemiológica de dengue utiliza os dados de notificação dos casos suspeitos e constituem a base do Sistema de Informações de Agravos de Notificação<sup>11</sup>. Esse sistema é alimentado com os dados contidos na ficha de notificação de dengue, preenchida na unidade onde

o caso suspeito foi atendido<sup>5</sup>. O grande contingente de casos suspeitos de dengue, mesmo nos períodos de menor circulação viral, associados a um grande volume de informações solicitadas em cada ficha de notificação e por potenciais dificuldades para classificação final dos casos de dengue, poderiam trazer limitações na qualidade dos registros do SINAN. Entretanto, até o momento são poucos os estudos que avaliam a qualidade dos dados de dengue do SINAN<sup>12</sup>. A classificação clínica final dos casos <sup>11</sup> é uma variável fundamental para o monitoramento de um potencial agravamento da situação epidemiológica de dengue e para a detecção precoce de casos potencialmente de risco para complicações com vistas a reduzir letalidade.

Este trabalho tem por objetivos analisar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de dengue em crianças e adultos, no período de 2001 a 2006, e avaliar a confiabilidade da classificação clínica dos casos notificados no SINAN, em período não epidêmico, em Goiânia Goiás.

## **Métodos**

Foram analisados todos os registros de casos suspeitos de dengue, notificados em Goiânia (1.244.645 habitantes) <sup>13</sup>, no período de 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2006. Utilizou-se o banco de dados do SINAN fornecido pela Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia, em janeiro de 2007. Inicialmente procedeu-se à distribuição do número de casos de acordo com o mês de notificação em adultos e crianças (<15 anos de idade). Posteriormente, foram calculadas as incidências de dengue por 100.000 habitantes, de acordo com ano de notificação e por faixas etárias (0-9 anos, 10-14 anos 15-19 anos, 20-49 anos e 50 anos). Utilizou-se como numerador o número de casos confirmados de dengue, de acordo com os registros do SINAN, e como denominador a população estimada do município em cada ano.

Para os casos notificados entre 2005 e 2006 procedeu-se à correção e complementação das informações contidas no banco de dados do SINAN -

Goiânia, referentes aos exames laboratoriais confirmatórios. Utilizou-se como fonte de dados os registros laboratoriais do Laboratório Central (LACEN) Goiás, referentes aos resultados de sorologia e isolamento viral dos casos notificados com suspeita de dengue, no período de estudo. Foram compatibilizados os bancos de dados do SINAN e do LACEN, utilizando como variáveis de ligação: nome e data de nascimento do paciente, nome da mãe e endereço. Foram excluídos os casos notificados em duplicidade.

Os casos suspeitos de dengue foram re-classificados, de acordo com os critérios dos MS em: casos confirmados por critérios clínico-epidemiológicos e casos confirmados por critério laboratorial <sup>14</sup>. Pacientes com resultados positivos de isolamento viral ou detecção de ácido nucléico viral ou detecção de anticorpos IgM anti-dengue foram considerados como casos laboratorialmente confirmados de dengue. Pacientes com resultados negativos para a detecção de anticorpos IgM, após o sexto dia de início dos sintomas, foram considerados casos descartados laboratorialmente. Casos suspeitos de dengue cujo resultado da pesquisa de IgM foi negativo, antes do sétimo dia de sintomas, e/ou isolamento viral negativo e sem informações clínicas suficientes para classificá-los dentro dos critérios descritos anteriormente, foram considerados como inconclusivos, na classificação revisada.

Os casos suspeitos de dengue foram classificados clinicamente em: dengue clássica <sup>15</sup>, dengue com complicação (DCC) e febre hemorrágica do dengue e ou síndrome do choque do dengue (FHD/SCD), de acordo com os critérios do Ministério da Saúde <sup>14</sup>.

DC - Presença de febre mais dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exatema, associados a presença ou não de hemorragias.

FHD - Manifestações de DC associadas a manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzida, trombocitopenia (plaquetas < 100 000/ mL) e perda de plasma para o terceiro espaço caracterizado por hemoconcentração que pode ser evidenciada por diferença percentual do hematócrito basal maior ou

igual a 20% ou hipoalbuminemia ou derrames cavitários, com confirmação laboratorial.

DCC - É todo caso que não se enquadra nos critérios de FHD e quando a classificação de DC é insatisfatória, dado o potencial de risco. Caracteriza-se pela presença de um dos itens: alterações neurológicas, disfunção cardiorespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia inferior a 50 000 / mL, hemorragias digestivas, derrames cavitários, leucopenia inferior ou igual a 1 000 / mL, óbito.

O banco de dados do SINAN dengue<sup>11</sup> apresenta uma variável indicativa da classificação final do caso notificado. As opções disponíveis para essa variável são: dengue clássico; dengue com complicações, febre hemorrágica do dengue, síndrome do choque do dengue e caso descartado. Essa variável é preenchida pelo investigador no momento da notificação do caso e não recebe, rotineiramente, uma avaliação crítica informatizada. No presente estudo, utilizamos as variáveis disponíveis no banco de dados do SINAN para reclassificação dos casos, que foi denominada de classificação final revisada. A classificação final revisada seguiu os critérios clínicos e laboratoriais preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil <sup>14</sup>. Casos suspeitos de dengue, sem informações clínicas e/ou laboratoriais insuficientes foram considerados como inconclusivos, na classificação revisada. A seguir, procedemos à comparação entre a classificação final dos casos conforme registrada na ficha de notificação do SINAN (Classificação SINAN) e a classificação revisada estabelecida no presente estudo (Classificação Revisada), para os casos notificados entre 2005 e 2006. A comparação entre a concordância da classificação dos casos notificados e revisados foi feita por meio do Coeficiente de *Kappa* e concordância agrupada.

Procedeu-se a comparação de características demográficas e clínicas dos casos notificados e dos casos confirmados laboratorialmente bem como a comparação entre casos notificados de acordo com faixas etárias (<15 e 15 anos), no período de 2005 e 2006. Foram utilizadas medidas de tendência

central (média, mediana e desvio padrão) para variáveis contínuas e proporções para variáveis categóricas. Para comparação dessas variáveis foram utilizados *t student*, ANOVA e teste do  $\chi^2$  ou  $\chi^2$  para tendência, quando indicados, com nível de significância de  $p < 0,05$ . Para processamento e análise de dados foram utilizados os programas Epi Info 6.0 e SPSS 15.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa humana e animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

## **Resultados**

Foram notificados 59 157 casos suspeitos de dengue, desses 17,2 % em menores de 15 anos de idade, no município de Goiânia – Goiás, de 2001 e 2006. Em 2002 foi registrado o maior número de casos com, aproximadamente, 17.000 notificações (figura 1). Os casos estão distribuídos em todos os meses do ano, com nítido predomínio de notificações entre janeiro e maio. Em 2001 os menores de 15 anos representaram 14,1% dos casos suspeitos e em 2002 houve um aumento desse percentual para 19,6% ( $\chi^2$  98,7  $p < 0,001$ ). Entretanto, a tendência de aumento na proporção de crianças não foi mantida, em anos subseqüentes ( $\chi^2 = 0,010$ ; 5gl  $p = 0,92$ ). Foi evidenciado um aumento na proporção de formas graves (DCC ou FHD), entre os casos notificados, variando de 0,2% em 2001 a 5,3% em 2006 ( $\chi^2 = 761,9$   $p < 0,001$ ).

A incidência da doença por 100 000 habitantes variou de 334,5 em 2004 a 1.410,1 em 2002. A figura 2 mostra a incidência de dengue, por ano de notificação, de acordo com faixas etárias. As maiores incidências foram registradas na faixa etária dos 20 aos 50 anos, em contrapartida, as menores incidências foram evidenciadas entre os menores de 10 anos idades, durante os seis anos de avaliação. Para o grupo de indivíduos com idade superior a 49 anos observou-se uma variação na incidência de casos de dengue, ultrapassando faixas etárias mais jovens em 2006.

Nos anos de 2005 e 2006 foram notificados 22 171 casos suspeitos de dengue em Goiânia. Do total de casos notificados, 14.545 (65,5%) foram confirmados como dengue por critérios clínico-epidemiológicos, 4.603 (21,0%) foram confirmados por critérios laboratoriais e 1.197 casos foram considerados descartados (5,4%), após revisão do banco de dados do SINAN. Nos 1 826 casos restantes (8,2%), as informações contidas na ficha de notificação não eram suficientes para permitir definição ou exclusão do caso. A tabela 1 apresenta a distribuição por sexo, faixa etária e por classificação clínica revisada dos casos notificados e dos casos confirmados laboratorialmente de dengue. Houve predomínio de mulheres entre os casos notificados (54,4%) e entre os casos confirmados (54,9%) de dengue. Entretanto a razão entre os sexos não diferiu, sendo de 1,2 mulheres para 1 homem, tanto entre os notificados quanto entre os casos confirmados laboratorialmente.

Observou-se um aumento na proporção de casos notificados e confirmados laboratorialmente com aumento da faixa etária. Adultos (20 a 49 anos) correspondem a mais da metade dos casos notificados e confirmados. Cerca de 10,0% dos casos notificados foram hospitalizados, entretanto, em aproximadamente 30% dos registros essa variável não estava preenchida. O percentual de confirmação laboratorial, entre os pacientes internados foi de 27,5%. Houve um maior percentual de casos confirmados entre os pacientes internados em relação aos pacientes atendidos ambulatorialmente ( $\chi^2= 10,1$  p <0,001). Entre os 4 603 casos confirmados laboratorialmente, houve predomínio de dengue clássico, correspondendo a 88,5% da casuística, seguido por 464 casos de dengue com complicação (10,0%) e 68 casos de febre hemorrágica do dengue (1,5%).

Do total de casos notificados, entre 2005 e 2006, 36 pacientes evoluíram para óbito dos quais 15 tiveram diagnóstico de dengue confirmado laboratorialmente, sendo 10 DCC e cinco FHD. Em cinco óbitos havia resultado negativo para dengue por método de biologia molecular em sangue periférico ou vísceras e em oito casos havia registro de resultado negativo para detecção de IgM anti-dengue após o 6º dia do início dos sintomas, perfazendo um total

de 13 casos descartados. Para os oito casos restantes, com critérios clínico-epidemiológicos de dengue, que evoluíram para óbito, não havia registros no Banco de Dados do SINAN de resultados de exames para confirmação diagnóstica. Considerando os casos com confirmação laboratorial a idade dos pacientes variou de 15 a 69 anos com mediana de 36,0 e letalidade de FHD foi de 7,4% (IC 95% 2,4 - 16,3) e de DCC de 2,2% (IC 95% 1,0 - 3,9). A figura 3 apresenta a frequência cumulativa de óbitos em relação ao tempo de evolução da doença (dias). Aproximadamente metade dos óbitos ocorreu antes do oitavo dia após o início dos sintomas.

A tabela 2 apresenta as características demográficas e clínicas, de acordo com faixa etária, dos casos notificados entre 2005 e 2006. Casos suspeitos de dengue com idade <15 anos representaram 17,6% do total de casos notificados. A razão entre sexo feminino e masculino foi de 0,9:1 no grupo com menos de 15 anos e de 1,3:1 entre aqueles com idade ≥ 15 anos. O percentual de confirmação laboratorial foi de 16,2% (621 confirmados /3842 notificados) entre os menores de 15 anos e de 22,0% (3982/18088) para os indivíduos com idade ≥ 15 anos ( $\chi^2$  64,5  $p < 0,001$ ). Considerando como denominador o número de casos suspeitos de dengue que tiveram pelo menos uma amostra de sangue colhida, o percentual de confirmação laboratorial para os menores de 15 anos foi de 61,6% (621/1008) e para os ≥ 15 anos foi de 90,2% (3982/4412). A diferença entre essas duas proporções foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 529,8$ ;  $p < 0,001$ ).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o percentual de formas graves (FHD ou DCC) entre adultos e crianças ( $\chi^2=1,42$   $p= 0,23$ ). Entretanto, o percentual de internações foi maior entre os pacientes com idade inferior a 15 anos, quando comparados com o grupo de pacientes com idade ≥ 15 anos ( $\chi^2= 254,3$   $p < 0,001$ ). Dos 621 casos de dengue confirmados laboratorialmente em menores de 15 anos de idade, 64 foram classificados como FHD (1,6%) ou DCC (8,7%).

A comparação entre os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com dengue com confirmação laboratorial, evidenciou uma maior proporção de casos com cefaléia, mialgia, dor retro-orbital ou artralgia entre os pacientes com mais de 15 anos em relação aos indivíduos mais jovens ( $p < 0,001$ ). A proporção de casos com exantema, não diferiu entre adultos e crianças ( $\chi^2=0,3$   $p= 0,61$ ), entretanto o registro de hemorragias espontâneas ( $\chi^2=3,9$   $p= 0,04$ ) foi maior nas crianças, principalmente epistaxe e petéquias ( $p < 0,001$ ), em comparação com pacientes com idade  $\leq 15$  anos. A quase totalidade (92,9%) dos pacientes com FHD, 26,0% dos casos de DCC e 16,0% dos pacientes com DC apresentou alguma evidência de hemorragia espontânea entre os menores de 15 anos.

A tabela 3 apresenta a classificação final dos casos notificados de acordo com os registros do SINAN em comparação com a classificação final revisada. Observou-se uma baixa concordância entre essas duas classificações para menores de 15 anos de idade ( $Kappa = 0,22$ ; IC95% 0,20-0,24). Em contrapartida, evidenciou-se um melhor desempenho na faixa etária  $\geq 15$  anos ( $Kappa=0,71$ ; IC95%0,70-0,72). No total foram identificados 1 240 casos de DCC, na classificação revisada e 687 casos de DCC na classificação do SINAN. Na classificação do SINAN, 930 pacientes com plaquetopenia inferior a 50 000 / mL não estavam classificados como DCC. No banco de dados oficial <sup>11</sup> há registro de 113 casos de FHD, em contrapartida, após a revisão, foram considerados apenas 68 casos como preenchendo todos os critérios para classificação de FHD, de acordo com o MS. Entre os 113 casos notificados como FHD no SINAN, aproximadamente, metade (44,2% 50/113) não apresentava diferença percentual de hematócritos  $\geq 20\%$  e nem outro parâmetro indicativo de perda de plasma para o terceiro espaço.

## **Discussão**

O presente estudo analisou os dados obtidos pelo Sistema de Vigilância de dengue, para o município de Goiânia, entre 2001 e 2006. Esse sistema de

vigilância constitui a principal ferramenta para delinear o perfil epidemiológico, de forma relativamente rápida e com baixo custo, de agravos de notificação compulsória, incluindo a dengue <sup>11</sup>. A detecção e notificação de casos sintomáticos representam a parte visível do fenômeno, havendo um contingente variável de infecções oligo ou assintomáticas por dengue e, conseqüentemente, não detectadas. Outras limitações da vigilância estão relacionadas à sub-notificação, isto é casos com expressão clínica, porém não captados pelo sistema de vigilância, à qualidade da informação coletada e à ausência de um monitoramento ou análise sistemática da consistência dos dados coletados <sup>16</sup>. Apesar dessas limitações, a análise dos dados do sistema de vigilância permitiu, no presente estudo, traçar um perfil de morbidade e mortalidade da dengue em Goiânia, bem como identificar problemas na classificação clínica final dos casos, com potenciais repercussões nas estimativas de gravidade da doença.

Em Goiânia, de 2001 a 2006 foram notificados quase 60 mil casos de dengue, dos quais, aproximadamente, 17 mil em 2002. O número de indivíduos infectados assintomáticos ou que não foram captados pelo sistema de vigilância é, possivelmente, bem maior que o número de casos notificados. Inquérito soro-epidemiológico, realizado após a epidemia de 2001, em Goiânia, gerou uma previsão de mais de 300 000 infecções <sup>17</sup>, entre 1994 e 2002, entretanto, menos de 10.000 casos foram notificados no período <sup>3</sup>. A proporção de casos infectados para casos notificados (30:1), evidenciada na primeira década de dengue em Goiânia, talvez não seja a mesma atualmente. Variações nessa proporção, provavelmente, sofram influência do número de susceptíveis na população, da dinâmica de circulação de diferentes sorotipos e na capacidade de detecção de casos de dengue do sistema de vigilância, em diferentes momentos. Estudos sorológicos realizados em outras regiões do Brasil, também evidenciaram freqüências elevadas de casos assintomáticos ou não captadas pelo sistema de vigilância, indicando a existência de um contingente maior de infectados do que o evidenciado através de notificação passiva <sup>18,21</sup>.

Na série analisada, foi evidenciado transmissão de dengue, em Goiânia, praticamente, durante todos os meses do ano, apesar de persistir um predomínio de casos nos meses chuvosos, de forma semelhante ao descrito em outras casuísticas<sup>3, 22, 23</sup>. A incidência de dengue foi alta, de acordo com os parâmetros do Ministério da Saúde<sup>8</sup>, em quase todos os anos analisados, caracterizando o município de Goiânia como uma importante área de transmissão no país. De modo similar ao perfil da dengue no restante do Brasil, houve predomínio de casos notificados em indivíduos acima de 15 anos.<sup>8</sup> O aumento na proporção de formas graves, em todas as faixas etárias, de 2001 a 2006, identificado neste estudo, poderia sugerir um perfil de transição para o padrão asiático.<sup>24, 25</sup>

A análise dos casos notificados entre 2005 e 2006 evidenciou que, quase, 10% dos registros não tinham informações suficientes para confirmar ou excluir os casos suspeitos como sendo dengue, esse percentual foi igual para os meses de maior e menores número de notificações. Em quase um terço dos casos, não havia informação sobre hospitalização e sobre o desfecho do caso (cura ou óbito) indicando problemas na qualidade do preenchimento da ficha ou ausência de mecanismos de atualização dos dados, durante a evolução do agravo. Isto é, a ficha é preenchida quando da suspeita clínica do caso e não é sistematicamente revista e atualizada. Estudo realizado no Rio de Janeiro, durante epidemia de 2001 a 2002, detectou que a variável “Evolução” da ficha de notificação foi preenchida basicamente para os casos com óbitos conhecidos, resultando em mais de 90% a proporção de ignorados. Segundo esses autores, a possível cura seria apenas presumível para os casos sem informação<sup>21</sup>.

No total, foram confirmados laboratorialmente cerca de 20% dos casos notificados. Considerando como denominador o total de casos e mais de 80% dos casos investigados laboratorialmente, indicando boa acurácia dos parâmetros clínicos utilizados para diagnóstico de dengue ou viés na seleção

dos casos submetidos a exames confirmatórios. No Brasil, excluindo a região sul, a proporção de casos confirmados e notificados, é de 27,5%, variando de 6,7% a 71,0%, em diferentes regiões <sup>26</sup>. Deve-se ressaltar que, no presente estudo, procedeu-se à vinculação banco de dados do LACEN com o banco de dados do SINAN, aumentando a proporção de casos confirmados.

Entre os casos confirmados laboratorialmente, um percentual relativamente alto (11,5%) de pacientes apresentaram formas graves da doença. Entretanto não é possível excluir viés de seleção, já que pacientes com formas mais graves seriam mais bem investigados e, portanto poderiam distorcer a proporção das diferentes formas clínicas, entre os casos confirmados. Estudo prévio, realizado em Goiânia, de vigilância virológica, incluindo mais de cinco mil amostras de sangue, coletadas entre 1994 a 2003, evidenciou 22,2% de casos de dengue com complicação entre os infectados pelo DEN-1 e 28,3% entre os infectados pelo DEN-3. No total, 1% dos casos foram classificados como FHD <sup>7</sup>. Estimativas da proporção de formas graves dentro da totalidade dos casos de dengue variam amplamente em diferentes regiões. Na Venezuela, em região hiperendêmica de dengue, estimou-se em 25% de FHD, no total de casos notificados, durante a década de 90 <sup>27</sup>. Análise de cerca de 20 mil casos de dengue notificados, em dois distritos sanitários de Belo Horizonte, em 1998, identificou apenas 20 casos de FHD (0,03%), considerando os critérios de classificação propostos pela OMS <sup>28</sup>. Variações na proporção de formas graves podem refletir diferenças no perfil epidemiológico da dengue em cada localidade, diferenças nos critérios utilizados para classificação dos casos e diferenças na capacidade dos serviços de saúde de detectar e monitorar os casos graves <sup>29</sup>.

No presente estudo, crianças apresentaram mais manifestações hemorrágicas, entretanto não foi evidenciado diferenças na proporção de formas graves entre adultos e crianças, diferentemente do encontrado em outros países das Américas <sup>30</sup>. Algumas diferenças metodológicas poderiam explicar esses resultados divergentes, já que dados de notificação passiva têm

maior probabilidade de erros de classificação, quando comparados com resultados de investigação clínica. Além disso, o ponto de corte da faixa etária adotada poderia discriminar melhor potenciais diferenças de gravidade relacionadas com idade. Estudo sobre diferenças na gravidade do dengue, na Nicarágua, evidenciou maior risco de formas graves em crianças entre 4 e 9 meses e entre 5 a 9 anos de idade, em comparação com adultos. Possivelmente, a dinâmica da co-circulação viral e a proporção de infecções primárias ou secundárias entre adultos e crianças poderiam influenciar no perfil de gravidade dos casos, em diferentes regiões<sup>30</sup>.

Entre os casos de dengue, com confirmação laboratorial, que evoluíram para óbito, entre 2005 e 2006, em Goiânia, a maioria foi classificada como dengue com complicação. Para esses pacientes, os parâmetros clínico-laboratoriais, disponíveis na ficha de notificação, não permitiam classificá-los como FHD. A baixa sensibilidade da classificação clínica (FHD) poderia ser decorrente da ausência de avaliações laboratoriais seriadas, durante a evolução da doença<sup>31</sup> ou à qualidade das informações obtidas através de notificação passiva ou, ainda, devido à presença de fatores agravantes, não contemplados na definição de FHD. Em cerca da metade dos pacientes, com quadro febril agudo, sugestivo de dengue, que evoluíram para óbito, os exames confirmatórios não foram colhidos ou não foram registrados ou eram inconclusivos. Uma das limitações para confirmação diagnóstica baseia-se no fato de que entre o 5º e o 7º dia de doença, fase de maior de risco para evolução desfavorável, a detecção de IgM, geralmente, é negativa e a carga viral tende a ser baixa ou não detectável<sup>32</sup>.

A classificação clínica de dengue proposta pelo MS do Brasil<sup>14</sup>, diferentemente da classificação proposta pela OMS, incluiu a categoria de dengue com complicação, para contemplar as formas potencialmente graves da doença, que não preenchem os critérios atuais para FHD. A sensibilidade para a identificação de FHD, de acordo com os critérios da OMS ou mesmo do MS, na rotina dos serviços de saúde, segundo alguns estudos, seria baixa, havendo a necessidade de revisão dos parâmetros utilizados, com o intuito de

captar de forma precoce e rápida os casos potencialmente graves<sup>28, 33-35</sup>. A taxa de letalidade por FHD, observada no presente estudo, talvez esteja superestimada, considerando que uma parcela dos casos graves não tinha informações suficientes, na ficha de notificação, para classificá-los como FHD. Mesmo assim, essa estimativa indica uma necessidade urgente de revisão das estratégias de identificação de casos potencialmente graves e, sobretudo, da necessidade de adoção de medidas para reduzir óbitos.

No presente estudo, avaliamos se o diagnóstico final dos casos era consistente com as variáveis clínicas e laboratoriais digitadas no banco de Dados do SINAN/dengue, de forma semelhante à metodologia utilizada por Toledo et al, na avaliação da confiabilidade do diagnóstico final de dengue, no Rio de Janeiro<sup>12</sup>. A classificação final digitada no SINAN foi confrontada com a classificação revisada, evidenciando uma boa concordância entre essas duas classificações, para pacientes com mais de 15 anos. Entretanto, para as crianças a confiabilidade do diagnóstico final foi baixa, indicando a necessidade de revisão de critérios classificatórios e de treinamento, nas unidades com atendimento pediátrico.

A classificação final do SINAN detectou menos casos de DCC, em relação à classificação revisada, sinalizando que uma parcela de pacientes, potencialmente graves, não foi prontamente identificada. Para a maioria dos pacientes, classificados como DC no SINAN e como DCC na classificação revisada, havia registro de plaquetopenia inferior 50 000 / mL. Nessa situação, a adoção de um sistema de conferência automatizado, da ficha de notificação, poderia minimizar erros de consistência da classificação final dos casos. Em contrapartida, quase metade dos casos classificados como FHD, não preenchia todos os critérios necessários, segundo a classificação do MS ou da OMS. Um contingente de pacientes foi classificado como tendo FHD no SINAN, entretanto, não havia registro na ficha de notificação de evidências clínicas ou laboratoriais para o diagnóstico de aumento da permeabilidade vascular. Entretanto, é possível que o SINAN tenha utilizado o critério de

hipoalbuminemia para classificar esses casos como FHD, no entanto, essa informação não consta na ficha de investigação. Em artigo de revisão sistemática sobre a classificação dos casos de dengue, de acordo com OMS, na rotina de atendimento clínico, os autores descrevem ser freqüentes as dificuldades para comprovar o aumento da permeabilidade vascular, em vários estudos publicados<sup>31</sup>. Em um estudo de vigilância passiva e ativa, com intuito de avaliar os critérios diagnósticos de FHD, foi observado que os clínicos, com freqüência não levam em conta alterações da permeabilidade vascular para fazer o diagnóstico de FHD<sup>36</sup>.

No presente estudo, a análise dos dados do SINAN indica que Goiânia é uma região de alta endemicidade para dengue e evidencia uma tendência de aumento na proporção de crianças acometidas e na proporção de formas graves, com letalidade acima da meta estipulada. Evidencia, também, problemas no preenchimento da ficha de notificação que podem comprometer a qualidade e a confiabilidade dos dados que alimentam o sistema de vigilância. A vigilância passiva não tem sido capaz de detectar uma parcela dos casos potencialmente graves e erros na classificação final, de formas graves, não são raros. Considerando que não se dispõe de vacina<sup>37</sup> e que o combate ao vetor tem se mostrado pouco eficiente,<sup>38</sup> é fundamental que o sistema de vigilância seja capaz de identificar de forma rápida e sensível os casos potencialmente graves com vistas a reduzir os óbitos.

## Referências Bibliográficas

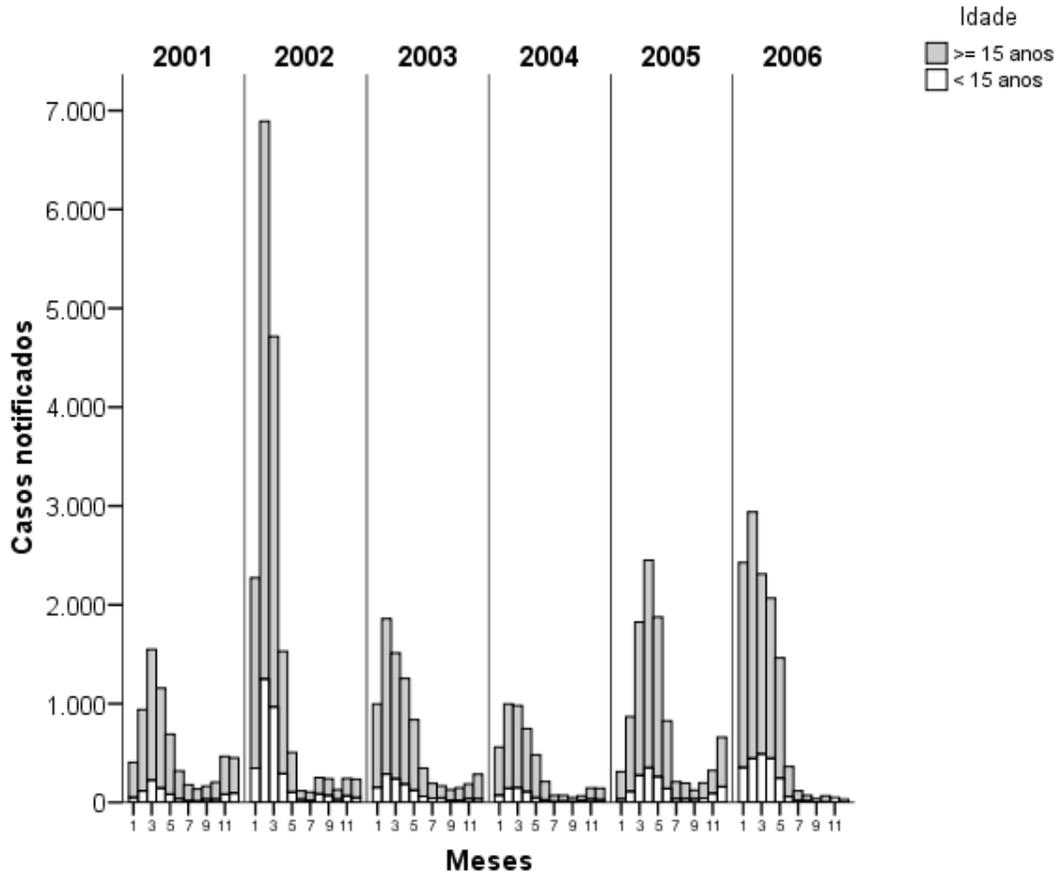
1. WHO/TDR. *TDR research on dengue: recommendations of a scientific working group*. in *Dengue*. 2006. Geneva, Switzerland.
2. Guzman, M.G. and G. Kouri, *Dengue diagnosis, advances and challenges*. Int J Infect Dis, 2004. **8**(2): p. 69-80.
3. Siqueira, J.B., Jr., et al., *Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002*. Emerg Infect Dis, 2005. **11**(1): p. 48-53.
4. OPHA, *Dengue in Central America: the epidemics of 2000*. Epidemiol Bull, 2000. **21**(4): p. 4-8.
5. SVS/MS, *Informe Epidemiológico da Dengue*, S.d.V.e. Saúde, Editor. 2007. p. 1 - 8.
6. Maciel, I.J., *Avaliação Epidemiológica do Dengue no Município de Goiânia no Período de 1994 a 1997*, in *Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública*. 1999, Universidade Federal de Goiás: Goiânia. p. 119.
7. Feres, V.C., et al., *Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003*. J Clin Virol, 2006. **37**(3): p. 179-83.
8. MS/DATASUS. *Números de casos de dengue de 2001 a 2006, por faixa etária no Brasil*. 2008 [cited 2008 26/01/2008].
9. Pinheiro, F.P. and S.J. Corber, *Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas*. World Health Stat Q, 1997. **50**(3-4): p. 161-9.
10. Guzman, M.G. and G. Kouri, *Dengue: an update*. Lancet Infect Dis, 2002. **2**(1): p. 33-42.
11. MS/SINAN, *Sistema de Informação de Agravos e Notificação*. 2007.
12. Toledo, A.L., et al., *Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil* Cad Saude Publica, 2006. **22**(5): p. 933-40.
13. MS/DATASUS. *População estimada de Goiânia de 2001 a 2006, por faixa etária*. 2008 [cited 2008 26/01/2008].
14. MS/SVS, *Dengue: diagnóstico e manejo clínico*, S.d.V.e.S. Ministério da Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, Editor. 2005. p. 1, 24.

15. Innis, B.L., et al., *An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate*. Am J Trop Med Hyg, 1989. **40**(4): p. 418-27.
16. Waldman, E.A. and T.E.d.C. Rosa, *A Vigilância como instrumento da saúde pública*, in *Vigilância em Saúde Pública*, F. Peirópolis, Editor. 1998: São Paulo. p. 91, 130.
17. Siqueira, J.B., et al., *Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment*. Am J Trop Med Hyg, 2004. **71**(5): p. 646-51.
18. Lima, V.L., et al., *Dengue: inquerito sorológico pos-epidêmico em zona urbana do Estado de São Paulo (Brasil)*. Rev Saude Publica, 1999. **33**(6): p. 566-74.
19. Lima, V.L., et al., *Dengue: inquerito populacional para pesquisa de anticorpos e vigilância virológica no Município de Campinas, São Paulo, Brasil*. Cad Saude Publica, 2007. **23**(3): p. 669-80.
20. Vasconcelos, P.F., et al., *Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquerito soro-epidemiológico aleatório*. Rev Saude Publica, 1998. **32**(5): p. 447-54.
21. Duarte, H.H. and E.B. Franca, *Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG*. Rev Saude Publica, 2006. **40**(1): p. 134-42.
22. Mondini, A., et al., *Análise espacial da transmissão de dengue em cidade de porte médio do interior paulista*. Rev Saude Publica, 2005. **39**(3): p. 444-51.
23. Ribeiro, A.F., et al., *Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas*. Rev Saude Publica, 2006. **40**(4): p. 671-6.
24. Halstead, S.B., *Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ?* Rev Panam Salud Publica, 2006. **20**(6): p. 407-15.
25. Guzman, M.G. and G. Kouri, *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges*. J Clin Virol, 2003. **27**(1): p. 1-13.
26. SVS. *Números de casos de dengue notificados de 2001 a 2006, por estado, no Brasil*. 2008 [cited 2008 08/02/2008].

27. Barrera, R., et al., *Stratification of a hyperendemic city in hemorrhagic dengue*. Rev Panam Salud Publica, 2000. **8**(4): p. 225-33.
28. Correa, P.R., E. Franca, and T.F. Bogutchi, [*Aedes aegypti* infestation and occurrence of dengue in the city of Belo Horizonte, Brazil]. Rev Saude Publica, 2005. **39**(1): p. 33-40.
29. Marzochi, K.B., [*Endemic dengue: surveillance strategy challenges*]. Rev Soc Bras Med Trop, 2004. **37**(5): p. 413-5.
30. Hammond, S.N., et al., *Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua*. Am J Trop Med Hyg, 2005. **73**(6): p. 1063-70.
31. Bandyopadhyay, S., L.C. Lum, and A. Kroeger, *Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever*. Trop Med Int Health, 2006. **11**(8): p. 1238-55.
32. Guilarde, A. O., et al. (2008), 'Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, Serotypes, and Antibody Response', *J Infect Dis*.
33. Rigau-Perez, J.G., *Severe dengue: the need for new case definitions*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(5): p. 297-302.
34. Deen, J.L., et al., *The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment*. Lancet, 2006. **368**(9530): p. 170-3.
35. Rigau-Perez, J.G. and G.L. Bonilla, *An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever*. Puerto Rico Association of Epidemiologists. P R Health Sci J, 1999. **18**(4): p. 347-52.
36. Rigau-Perez, J.G., *Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991*. Puerto Rico Association of Epidemiologists. Rev Panam Salud Publica, 1997. **1**(5): p. 381-8.
37. Barretti, A.D. and J. hombach, *TDR research on dengue: recommendations of a scientific working group*. Dengue, 2006(62): p. 1, 159.
38. Tauil, P.L., *Aspectos criticos do controle do dengue no Brasil*. Cad Saude Publica, 2002. **18**(3): p. 867-71.

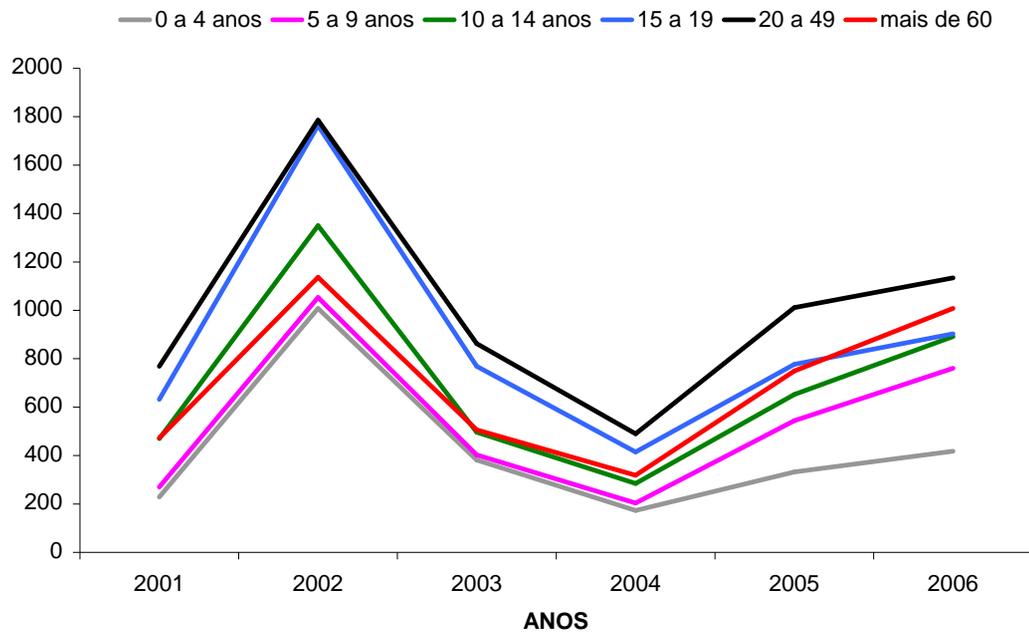
## Tabelas e Gráficos

**Figura 1. Casos de dengue notificados por faixa etária e mês, nos anos de 2001 a 2006 em Goiânia - GO**



Fonte: SINAN Goiânia

**Figura 2. Incidência de casos de dengue por 100 mil habitantes, por ano e faixa etária, de 2001 a 2006 em Goiânia - Goiás**



Fonte: SINAN Goiânia

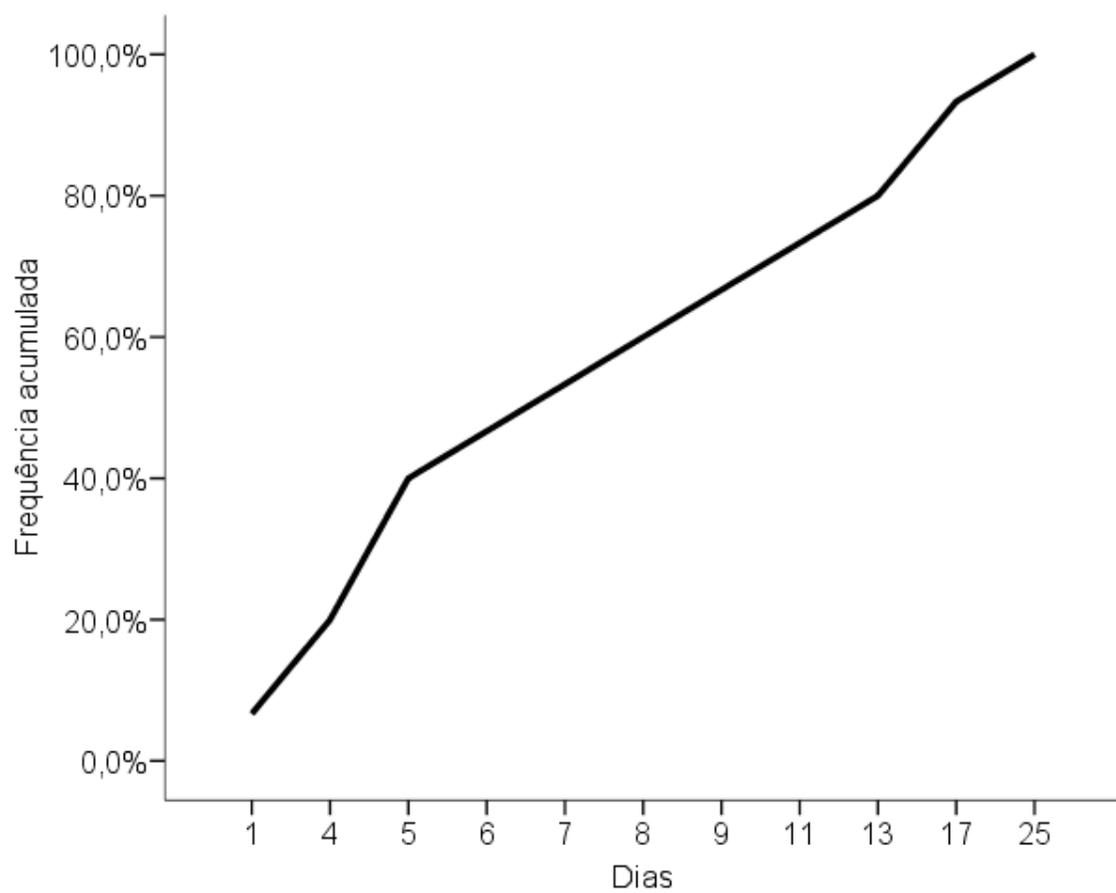
**Tabela 1. Características dos pacientes notificados com suspeita clínica de dengue, no período de 2005 a 2006 em Goiânia.**

Característica	Notificados 22171 (%)	Confirmados laboratorialmente 4603 (%)
<b>Sexo</b>		
Feminino	12071 (54,4)	2528 (54,9)
Masculino	9857 (44,5)	2057 (44,7)
<b>Faixa Etária (anos)</b>		
< 1	241 (1,1)	29 (0,6)
1 - 4	525 (2,3)	49 (1,1)
5 - 9	1349 (6,1)	190 (4,1)
10 - 14	1727 (7,8)	353 (7,7)
15 - 19	2234 (10,1)	423 (9,2)
20 - 49	12817 (57,9)	2649(57,6)
> 50	3037 (13,7)	910(19,8)
<b>Hospitalizados</b>	2319 (10,5)	640(13,9)
<b>Óbitos</b>	36 (0,2)	15 (0,3)
<b>Classificação clínica*</b>		
DC	17840 (80,5)	4070 (88,5)
DCC	1240 (5,6)	465 (10,0)
FHD	68 (0,3)	68 (1,5)
Inconclusivos	1826 (8,2)	
Descartados	1197 (5,4)	

\* Classificação clínica revisada

A soma de casos para algumas variáveis é inferior ao total de casos notificados devido à falta de informação

**Figura 3. Percentual acumulado de óbitos por dia de evolução da doença, de 2005 a 2006 em Goiânia**



Fonte: SINAN Goiânia

**Tabela 2. Características dos pacientes notificados com suspeita clínica de dengue, por faixa etária de 2005 a 2006 em Goiânia.**

Características	< 15 anos de idade 3842 (%)		15 anos de idade 18088 (%)		<i>p</i>
<b>Sexo</b>					
Feminino	1871	48,7	10200	56,4	< 0,001
Masculino	1971	51,3	7886	43,6	< 0,001
<b>Confirmados laboratorialmente</b>	621	16,2	3982	22,0	< 0,001
<b>Hospitalizados</b>	679	17,7	1620	9,0	< 0,001
<b>Óbitos</b>	3	0,1	33	0,2	0,210
<b>Classificação clínica*</b>					
DC	2659	69,2	15183	83,9	< 0,001
DCC	229	6,0	1009	5,6	0,316
FHD	10	0,3	58	0,3	0,888
Descartados	101	2,5	1096	6,0	< 0,001
Inconclusivo	843	22,0	742	4,2	< 0,001

\* Classificação clínica revisada

**Tabela 3. Casos de dengue notificados em 2005 e 2006, segundo classificação clínica do SINAN e revisada, com o cálculo do índice *kappa*.**

Classificação clínica	< de 15 anos de idade		de 15 anos de idade		Total	
	Classificação Revisada	Classificação SINAN	Classificação Revisada	Classificação SINAN	Classificação Revisada	Classificação SINAN
DC	2340	2084	10205	10556	12545	12640
DCC	204	82	915	605	1119	687
FHD	10	15	58	98	68	113
Descartados/inconclusivo	87	460	1820	1739	1907	2199
Total	2641	2641	12998	12998	15639	15639
Concordância agrupada *	0,71		0,67		0,66	
<i>Kappa</i> (IC 95%)	0,22 (0,20 – 0,24)		0,71 (0,70 – 0,72)		0,69 (0,68 – 0,70)	

\* É dada pela soma de observações concordantes, dividida pelo total de observações

Artigo 2.

Este artigo será enviado para a Revista da Associação Médica Brasileira.

**Avaliação do diagnóstico clínico e laboratorial de dengue em menores de 15 anos, atendidos no período de 2005 a 2006 em Goiânia Goiás.**

## Abstract

**Objectives:** to analyze clinical and epidemiologic features of children with acute febrile illness, suspected of dengue fever, in Goiânia. **Methods:** Clinical cohort of 162 children suspected of dengue was recruited in references health centers in Goiânia- Goiás, from 2005 to 2006. Blood samples were collected for IgM (MAC-ELISA), for molecular biology test (PCR) and for viral isolation. Descriptive analysis and positive predictive value (PPV) of clinical diagnosis of dengue were performed. The protocol was approved by the institutional ethics review board. **Results:** Among 162 screened children, 84 cases were confirmed by IgM serologic tests and 5 cases by PCR and/or virus isolations, all with DEN3. 78.6% of confirmed cases were classified as dengue fever, 11.2% dengue with complications and 10.1% dengue hemorrhagic fever, with one death. Suspected and confirmed cases did not differ according to gender, age, co-morbidities, hospitalization, previous dengue history and yellow fever vaccination ( $p > 0,05$ ). Myalgia, exantema, arthralgia, hepatomegaly, thrombocytopenia and leucopenia were more often among laboratory confirmed cases ( $p < 0.05$ ). Spontaneous hemorrhage or positive tourniquet test were similar among confirmed and non-confirmed cases ( $p > 0.05$ ). PPV and NPV for suspected dengue cases, using clinical parameters were 54.8% e 40.0%, respectively. **Conclusion:** Clinical criteria for suspect dengue had low capacity for predicting this disease, even in an area of high endemicity. High frequency of severe dengue cases stresses the necessity of better diagnostic strategies and active surveillance in order to reduce death, among children.

## Resumo

**Objetivo:** analisar as características clínicas e epidemiológicas de crianças com quadro febril agudo sugestivo de dengue, em Goiânia. **Métodos:** Coorte clínica composta por 162 crianças, com suspeita de dengue, atendidas em unidades de saúde de referência para dengue, em Goiânia - Goiás, de 2005 a 2006. Foram colhidas amostras de sangue para pesquisa de IgM (MAC-ELISA); para testes de biologia molecular (RT-PCR) e para isolamento viral. Foi realizada análise descritiva e calculado o valor preditivo positivo (VPP) para os principais sintomas e sinais sugestivos de dengue. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** Das 162 crianças investigadas, 84 foram diagnosticados pela detecção de IgM anti-dengue e 5 casos por RT PCR e/ou isolamento viral, com identificação do DEN 3 em todos eles. 78,6% dos casos confirmados foram classificados como dengue clássica, 11,2% dengue com complicação e 10,1% febre hemorrágica da dengue, com um óbito. Casos confirmados e casos suspeitos não diferiram em relação ao sexo, idade, co-morbidades, hospitalização, história prévia de dengue e de vacinação anti-amarílica ( $p > 0,05$ ). Mialgia, exantema, artralgia, hepatomegalia, plaquetopenia e leucopenia foram mais frequentes entre os casos confirmados ( $p < 0,05$ ). Hemorragias espontâneas ou induzidas não diferiram entre esses dois grupos. VPP e VPN para caso suspeito de dengue, pelos critérios clínicos, foram, respectivamente, de 54,8% e 40,0%. **Conclusão:** Sinais e sintomas de casos suspeitos de dengue são pouco específicos para predição desse agravo, mesmo em região de alta endemicidade. A alta frequência de formas graves sinaliza para a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce e vigilância ativa para reduzir óbitos, em crianças.

## Introdução

A dengue é a arbovirose mais freqüente em todo mundo. O vírus pertence ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, e é transmitido através da picada do mosquito infectado do gênero *Aedes*, sendo o *A. aegypti* o vetor principal. Existem quatro sorotipos virais conhecidos (DEN 1- 4), sendo todos capazes de causar doença <sup>1, 2</sup>. A doença pode apresentar manifestações clínicas variáveis, podendo ocorrer desde infecção assintomática ou febre indiferenciada até formas graves com hemorragia e/ou choque, podendo evoluir para o óbito <sup>3</sup>.

A primeira epidemia de dengue no Brasil ocorreu em 1981, em Roraima, com identificação dos sorotipos DEN 1 e DEN 4 <sup>4</sup>. A partir de 1986 ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e em alguns estados do Nordeste, pelo DEN 1 <sup>5</sup>. Após quatro anos de circulação do DEN 1, em vários estados brasileiros, foi isolado o DEN 2, culminando com nova epidemia no Rio de Janeiro e a confirmação dos primeiros casos de febre hemorrágica da dengue (FHD) no país. Em 2000 foi isolado o DEN 3 <sup>6-8</sup> que rapidamente se disseminou pelo país, causando epidemias explosivas em varias cidades e aumento do número de casos de FHD<sup>6</sup>. Três sorotipos (DEN 1, DEN 2, DEN 3) co-circulam na quase totalidade dos estados brasileiros, perfazendo um total de quase 2,7 milhões casos de dengue notificados, entre 2001 e 2007 <sup>8,9</sup>.

Em 1994 foram notificados os primeiros casos de dengue no município de Goiânia-Goiás. Inicialmente, foi isolado o sorotipo DEN 1 e, após quatro anos, foi detectada a circulação do DEN 2. De forma semelhante ao que ocorreu no restante do país, o DEN 3 foi isolado em 2002, resultando na maior epidemia de dengue registrada no Estado de Goiás <sup>10</sup>. Atualmente, Goiânia é considerada, pelo Ministério da Saúde, como zona de alta incidência de dengue (513 por 100 000 hab, em 2007) <sup>11,12</sup>.

No Brasil, casos de dengue e FHD são mais freqüentemente notificados em indivíduos acima de 15 anos de idade <sup>9, 13, 14</sup> de forma semelhante ao descrito em outros países das Américas <sup>15-17</sup>. Esse perfil se contrapõe ao padrão asiático, onde a circulação viral é endêmica há mais de 50 anos, sendo a dengue uma doença, primariamente, de crianças, as quais, com freqüência, apresentam manifestações clínicas grave. <sup>18-20</sup>

O risco de desenvolver doença clinicamente manifesta após infecção primária pelo dengue parece estar diretamente relacionado com a idade, sendo baixo nas crianças, com rápido aumento durante adolescência e vida adulta<sup>2, 21</sup>. Além disso, a identificação de casos de dengue poderia ser mais difícil, em crianças, sobretudo nas mais jovens, em decorrência de baixa acurácia dos critérios clínicos utilizados para o diagnóstico desse agravo, nesse grupo populacional <sup>17, 22</sup>.

Inquéritos soropidemiológicos realizados após a primeira epidemia de dengue no Rio de Janeiro, em 1986 (DEN 1) e após períodos de infecção seqüencial (DEN 1 e DEN 2), em 1991, evidenciaram predomínio de infecções sub-clínicas de dengue em crianças <sup>23, 24</sup>. Entretanto, em anos mais recentes, tem sido descrito um aumento de formas graves de dengue em crianças, em algumas regiões brasileiras, <sup>9, 11</sup>. Em Cuba, durante epidemia de dengue hemorrágico de 1981, a maioria dos óbitos ocorreu em menores de 15 anos de idade <sup>25, 26</sup>. Estudo realizado na Nicarágua, após 15 anos de circulação de três sorotipos virais <sup>17</sup>, evidenciou que crianças, apresentavam maior risco de desenvolver quadros mais graves de dengue quando comparadas com adultos, com infecção secundária. Diferenças no perfil epidemiológico da dengue possivelmente refletem o tempo de circulação viral em uma região e na seqüência das infecções por diferentes sorotipos, em diferentes cenários <sup>2</sup>.

O presente estudo visa analisar as características clínicas e epidemiológicas de crianças com quadro febril agudo sugestivo de dengue, atendidas nas principais unidades de referência, em Goiânia Goiás.

## **Métodos**

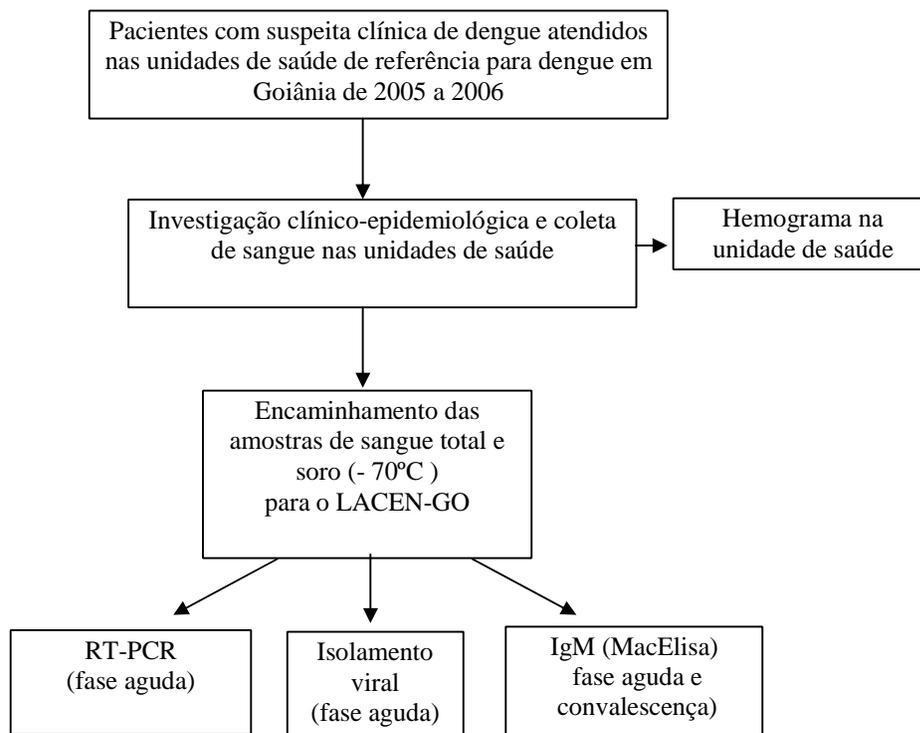
O estudo foi delineado como uma coorte clínica prospectiva de janeiro de 2005 a dezembro de 2006. Foram acompanhadas 162 crianças menores de 15 anos de idade com suspeita clínica de dengue, de acordo com os critérios do Ministério da Saúde<sup>27</sup>, atendidas em quatro unidades públicas de referência para dengue e em uma unidade da rede privada, no município de Goiânia-GO (1.244.645 habitantes). Nesse período foram notificados 3 842 casos suspeitos de dengue, em menores de 15 anos, em Goiânia, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) dos quais 679 foram hospitalizados. O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, do Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad e Hospital Materno Infantil da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

Inicialmente foram identificados casos com suspeita clínica de dengue, nas unidades de saúde selecionadas. Em seguida, os tutores legais das crianças foram informados sobre o projeto de pesquisa e, aqueles que concordaram, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, antes da entrevista. Posteriormente, procedeu-se o preenchimento da ficha de notificação de dengue SINAN e de um formulário estruturado para obtenção de informações complementares sobre antecedentes epidemiológicos, características do atendimento, evolução clínica e desfecho do caso. Em etapa subsequente, foram coletadas amostras de sangue, através de punção venosa. Essas amostras foram alicotadas, armazenadas em tubos criogênicos e transportadas em botijão de nitrogênio líquido até o Laboratório Central de Goiás Dr. Gyovani Cysneiro (LACEN-GO) onde foram armazenadas (-70°C) até o momento da realização dos exames. Foram realizados exames para isolamento viral e para detecção de anticorpos IgM (MAC ELISA) anti-dengue, no LACEN-GO. Os exames para detecção de RNA viral (RT-PCR) foram realizados no LACEN-GO e no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo.

Amostras de sangue total, coletadas até o 5º dia de início dos sintomas, foram utilizadas para isolamento viral. Utilizou-se cultura de células dos mosquitos *A. albopictus*, clone C6/36<sup>28</sup> e a identificação dos sorotipos foi determinada por imunofluorescência indireta<sup>29</sup>.

A detecção de RNA viral (RT-PCR para dengue) foi realizada em amostras de soro colhidas até 7º dia do início dos sintomas. A extração do RNA viral foi realizada de acordo com a técnica descrita por Boom et. al. (1990), com modificações. A obtenção e amplificação do cDNA foram realizadas pela técnica de RT-PCR<sup>30</sup> Multiplex RT-PCR. A leitura deu-se através da comparação das bandas obtidas com um padrão de bandas de referências em gel de agarose.

Exames sorológicos foram realizados em amostras pareadas de soro, sendo a primeira até o 7º dia de início dos sintomas e a segunda no período de convalescença (do 7º ao 28º dia). A pesquisa de IgM foi realizada pela técnica de ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos da classe IgM (MAC ELISA)<sup>31</sup>



**Figura 1 - Fluxograma do trabalho de campo e procedimentos de encaminhamento e estocagem das amostras sangüíneas e das metodologias realizadas no estudo de vigilância ativa de dengue.**

Critério de Confirmação Laboratorial - Pacientes com resultados positivos de isolamento viral ou detecção de ácido nucléico viral ou detecção de anticorpos IgM anti-dengue foram considerados como casos laboratorialmente confirmados de dengue.

Critérios de Classificação Clínica - Os casos de dengue foram classificados clinicamente em: dengue clássica , dengue com complicação (DCC) e febre hemorrágica do dengue e ou síndrome do choque do dengue (FHD/SCD), de acordo com os critérios do Ministério da Saúde <sup>27</sup>.

DC - Presença de febre mais dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exatema, associados à presença ou não de hemorragias.

FHD - Manifestações de DC associadas a manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzida, trombocitopenia (plaquetas < 100 000/ mL) e perda

de plasma para o terceiro espaço caracterizado por hemoconcentração que pode ser evidenciada por diferença percentual do hematócrito basal maior ou igual a 20% ou hipoalbuminemia ou derrames cavitários, com confirmação laboratorial.

DCC - É todo caso que não se enquadra nos critérios de FHD e quando a classificação de DC é insatisfatória, dado o potencial de risco. Caracteriza-se pela presença de um dos itens: alterações neurológicas, disfunção cardiorespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia inferior a 50 000 / mL, hemorragias digestivas, derrames cavitários, leucopenia inferior ou igual a 1 000 / mL, óbito.

Processamento e Análise de dados. Foi realizada análise descritiva das principais características clínicas e laboratoriais dos participantes. Foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas; distribuição percentual com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para variáveis categóricas; gráfico de caixas e intervalo interquartilico. Foram aplicados teste de  $\chi^2$  e teste de Fisher quando apropriado, para avaliar as diferenças observadas nas distribuições de frequências e teste *t* de *Student* para avaliar diferença entre duas médias.

O valor preditivo positivo (VPP) foi estimado pela proporção de casos identificados como verdadeiros (confirmados laboratorialmente) divididos pelo total de casos suspeitos, em relação aos sinais/sintomas sugestivos de dengue.

Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Foram utilizados os programas Foxpro 5.0 e SPSS 15.0 for win para processamento e análise de dados.

## Resultados

Foram recrutadas 162 crianças com suspeita clínica de dengue, atendidas em cinco unidades de saúde do município de Goiânia, no período de 2005 a 2006. A idade dos participantes variou de 1 a 14 anos com uma média de 8,4 anos ( $dp=3,6$ ), sem diferença na proporção de entre sexo masculino e feminino. Todos os pacientes apresentavam doença febril aguda e, aproximadamente, 30% deles necessitaram de internação hospitalar, em alguma fase da doença. A quase totalidade dos pacientes negava episódio prévio de dengue (152/155) e 6% (11/162) referia uso de drogas antiinflamatórias uma semana antes do início dos sintomas. Aproximadamente metade dos casos, clinicamente suspeitos de dengue, (89/162=55%) foi confirmada laboratorialmente, sendo 84 casos diagnosticados pela detecção de IgM anti-dengue e 5 casos por biologia molecular (RT PCR) e/ou isolamento viral, com identificação do DEN 3 em todos eles.

A tabela 1 apresenta as características epidemiológicas dos casos recrutados e dos casos confirmados laboratorialmente. Não houve diferença, estatisticamente significativa, em relação ao sexo, idade, co-morbidades, hospitalização, uso de antiinflamatórios, história prévia de dengue e de vacinação anti-amarílica ( $p >0,05$ ). Houve uma tendência de confirmação da infecção pelo vírus dengue nos pacientes com idades maiores, sendo confirmados 37,0% nos pacientes entre 1 e 4 anos de idade, 55,7% nos de 5 a 9 anos e 61,5% nos maiores de 9 anos.

Os principais sintomas e sinais detectados nas 162 crianças com doença febril aguda são apresentados na Tabela 2. A duração da febre variou de 1 a 20 dias, com média de 4,2 dias ( $dp=2,9$ ), no grupo com confirmação laboratorial de dengue. No grupo sem confirmação laboratorial, a duração da febre variou de 1 a 13 dias, média de 3,8 dias ( $dp=2,6$ ), sem diferença entre esses dois grupos ( $p=0,43$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à frequência de cefaléia, prostração, dor retro-orbital, náuseas e

diarréia, entre casos de dengue confirmados e casos não confirmados laboratorialmente ( $p > 0,05$ ). Artralgia, mialgia e presença de exantema foram mais freqüentes entre os pacientes com dengue ( $p < 0,05$ ). Foi evidenciada uma maior proporção de crianças com prova do laço positiva entre os casos de dengue confirmados laboratorialmente, entretanto essa diferença não atingiu significância estatística ( $p=0,05$ ). Relato de hemorragias espontâneas tais como petéquias e epistaxe aconteceram de forma semelhante nos dois grupos. Entre os sinais de alerta, a hepatomegalia dolorosa foi mais freqüente entre os casos confirmados em relação aos casos não confirmados laboratorialmente. Não houve diferença na freqüência de mialgia, artralgia, exantema e sangramento espontâneo, entre casos confirmados laboratorialmente, por faixa etária: 1 a 4 anos; 5 a 9 anos e 10 a 14 anos ( $P > 0,05$ ).

Os valores de leucócitos, de plaquetas e do diferencial entre dois hematócritos, obtidos para casos confirmados e não confirmados laboratorialmente de dengue, são apresentados em gráficos de caixas com respectivas medianas (figura 2). 75% dos casos confirmados de dengue apresentaram valores de leucócitos inferiores a 5000/ mL. Houve diferença, estatisticamente significativa entre a média de leucócitos entre o grupo confirmado e o grupo não confirmado laboratorialmente ( $F= 18,1$ ;  $p < 0,001$ ). Crianças com dengue apresentaram uma contagem média de plaqueta inferior ao grupo não confirmado ( $F=224,6$ ;  $p < 0,001$ ). A hemoconcentração, medida através da diferença entre o maior e menor hematócrito, não diferiu entre esses grupos ( $F=0,09$ ;  $p=0,77$ )

Os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) para caso suspeito de dengue pelos critérios clínicos, foram, respectivamente, de 54,8% e 40,0%. A presença de artralgia ou de exantema como critério para identificação de casos suspeitos de dengue aumentou o VPP para 66,7% e 82,2% , respectivamente. A presença de artralgia e de exantema concomitantemente alcançou um VPP de 89,7% e um VPN de 52,6%.

Características clínicas e laboratoriais, de acordo com critérios de gravidade, das 89 crianças com dengue confirmadas laboratorialmente, são apresentadas na Tabela 3. A maioria (78,6%) dos casos foi classificada como dengue clássica, 11,2% como dengue com complicação (DCC) e 10,1% febre hemorrágica da dengue (FHD), com um óbito. O óbito ocorreu em uma criança com doença bacteriana invasiva associada. Não houve diferença entre média de idade dos pacientes com dengue e gravidade clínica ( $p=0.80$ ). Também não foi evidenciada diferença na duração da febre, uso prévio de antiinflamatórios e história pregressa de dengue com gravidade da doença atual. ( $p >0.05$ ). A média de contagem de plaquetas foi menor nos pacientes com FHD assim com a hemoconcentração superior a 20%.

## **Discussão**

Quadros febris agudos são freqüentes em crianças, e, de modo geral, cursam com manifestações clínicas pouco específicas, sobretudo em crianças pequenas<sup>1</sup>. Um dos focos do presente estudo foi identificar manifestações clínicas e laboratoriais que possibilitassem distinguir casos de dengue de outras doenças febris agudas em crianças, com suspeita de dengue, atendidas em Goiânia.

Na nossa casuística, a dengue foi confirmada laboratorialmente, por técnicas sorológicas e/ou virológicas, em cerca da metade das crianças com quadro febril agudo. Resultado semelhante ao nosso, foi obtido em estudo envolvendo 117 crianças, em unidade de referência de Belo Horizonte, indicando baixo valor preditivo das manifestações clínicas para o diagnóstico de dengue. Em estudo conduzido na Nicarágua, a proporção de casos confirmados, entre crianças com suspeita clínica de dengue, variou de 18 a 42%, durante um período de observação de três anos, em crianças acompanhadas em regime hospitalar<sup>17</sup>. Cabe ressaltar que, a maioria das investigações sobre dengue em crianças tem sido conduzida em países do sudeste asiático que, de modo geral, apresentam perfil epidemiológico

bastante diferente do cenário brasileiro <sup>20</sup>. Estudo realizado na Tailândia, na década de 90, envolvendo 189 crianças, com quadro febril agudo sugestivo de dengue obteve confirmação laboratorial em 35% dos casos <sup>32</sup>. Entretanto, em estudo prévio, na mesma localidade durante os meses de maior incidência da doença, confirmou dengue em 90% dos casos investigados <sup>32</sup>.

A proporção de casos confirmados de dengue, entre crianças com doença febril aguda, provavelmente, varia na dependência do perfil de endemicidade da dengue, do tempo de introdução e circulação de diferentes sorotipos virais; da frequência de infecções primárias e secundárias e da capacidade dos serviços de saúde de detectar e investigar casos suspeitos, em diferentes momentos. De forma semelhante, a proporção de quadros graves varia em diferentes cenários epidemiológicos e na dependência dos parâmetros clínico laboratoriais adotados para a classificação diagnóstica. Estudos de base hospitalar, no sudeste asiático descrevem predomínio de DHF, de até 95%, em crianças com diagnóstico laboratorial de dengue <sup>32, 33</sup>. Resultados diferentes foram encontrados na nossa casuística, composta majoritariamente por pacientes acompanhados ambulatorialmente. Aproximadamente 80% das crianças apresentaram dengue clássica e o restante dos casos foi igualmente distribuído entre DCC e FHD. Dez por cento de FHD, porém, é, uma taxa bastante elevada quando comparada com a proporção de formas graves de casos notificados em Goiânia, no mesmo período <sup>34</sup>. A proporção relativamente alta de formas graves, na nossa casuística, poderia ser devido a viés de amostragem, já que os casos foram recrutados em centros de referência para tratamento e hospitalização de pacientes com dengue. Entretanto, dados de notificação passiva poderiam subestimar o percentual de formas graves de dengue, em crianças.

No presente estudo, um conjunto de sintomas utilizado no diagnóstico presuntivo de dengue, apresentou baixo poder discriminatório entre casos

confirmados e outras doenças febris agudas, de forma semelhante ao descrito por outros autores<sup>17, 22, 32</sup>. A presença de exantema foi um bom preditor clínico de dengue, assim como o descrito em outras séries brasileiras<sup>22, 35</sup>. Entretanto, o potencial discriminatório dessa manifestação clínica está na dependência da co-circulação de outros vírus causadores de doença exantemática, na região<sup>36, 37</sup>.

Cerca de um terço das crianças apresentou algum tipo de hemorragia espontânea, principalmente epistaxe e petéquias, igualmente distribuída entre casos suspeitos e casos confirmados. Estudos realizados na Tailândia e Vietnã, locais com perfil epidemiológico diferente do cenário brasileiro, a presença de petéquias é mais freqüente em pacientes com dengue em comparação com outras doenças febris agudas<sup>32, 38</sup>. Na nossa casuística, hemorragia induzida (prova do laço positiva), apesar de mais freqüente entre os casos de dengue, não atingiu significância estatística, de forma semelhante ao descrito em crianças de Belo Horizonte<sup>22</sup>. Em, aproximadamente, 30% dos casos não foi realizada ou não foi registrada a prova do laço. Apesar de ser um exame simples e rápido, sua execução é dificultada em crianças pequenas e/ou inquietas. Além disso, a prova do laço tem sido mais bem avaliada como indicativo de gravidade clínica e não para auxílio no diagnóstico diferencial de dengue com outras doenças febris agudas.

Plaquetopenia inferior a 100 000/mL e leucopenia inferior a 5000/mL foram mais freqüentes em crianças com dengue em comparação com casos não confirmados, de forma semelhante ao descrito em outras séries<sup>32, 36, 38</sup>. Contagem de plaquetas e avaliação de hemoconcentração, mensurada pela diferença entre o maior e o menor hematócrito, são preconizados como parâmetros para avaliação de gravidade clínica<sup>39</sup>. A análise do desempenho de avaliação de hematócritos na predição ou na classificação de gravidade de dengue é objeto de vários estudos<sup>38, 40-43</sup> e foge do escopo do presente

trabalho. Vários estudos discutem as dificuldades e as limitações para utilização.

História pregressa de asma e de uso recente de antiinflamatórios não diferiu entre crianças com DC e aquelas com formas graves da doença. Em contrapartida, estudo realizado em Havana mostrou que a asma é fator de risco para formas graves.<sup>44</sup> Cabe ressaltar, que nosso estudo não foi delineado para avaliar fatores de risco associados à evolução clínica.

O presente estudo evidenciou que, aproximadamente, metade das crianças com quadro febril agudo foi diagnosticada como dengue, em unidades de referência em Goiânia. As principais manifestações clínicas, utilizadas como parâmetros para diagnóstico de dengue<sup>27</sup>, foram pouco específicas para predição desse agravo, mesmo em região de alta endemicidade. O desafio do diagnóstico de dengue em crianças reforça a necessidade de investigação laboratorial para confirmação etiológica dos quadros febris agudos nesse grupo populacional. Cabe ressaltar, ainda, que o percentual de formas graves foi relativamente alto, na presente série. Mesmo considerando a possibilidade de valores superestimados, em decorrência do local de captação dos casos, os resultados obtidos sinalizam para a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce para reduzir óbitos.

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro do PRONEX/SECTC/CNPq, processo número 23234156. E faz parte de um estudo maior intitulado: *Observatório de alerta de dengue no município de Goiânia: Fatores prognósticos clínico-epidemiológicos de febre hemorrágica da dengue e circulação de sorotipos virais.*

## Referências Bibliográficas

1. Guzman, M.G. and G. Kouri, Dengue: an update. *Lancet Infect Dis*, 2002. 2(1): p. 33-42.
2. Halstead, S.B., Dengue. *Lancet*, 2007. 370(9599): p. 1644-52.
3. Gubler, D.J., Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*, 1998. 11(3): p. 480-96.
4. Osanai, C.H., et al., Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. Nota previa. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1983. 25(1): p. 53-4.
5. Schatzmayr, H.G., R.M. Nogueira, and A.P. Travassos da Rosa, An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro--1986. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1986. 81(2): p. 245-6.
6. Barbosa da Silva, J., Jr., et al., Dengue in Brazil: current situation and prevention and control activities. *Epidemiol Bull*, 2002. 23(1): p. 3-6.
7. Nogueira, S.A., The challenge of diagnosing dengue in children. *J Pediatr (Rio J)*, 2005. 81(3): p. 191-2.
8. PAHO, Number or reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever, region of the Americas. 2007, Pan American Health Organization.
9. Siqueira, J.B., Jr., et al., Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis*, 2005. 11(1): p. 48-53.
10. Feres, V.C., et al., Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. *J Clin Virol*, 2006. 37(3): p. 179-83.

- 11.SVS/MS, Informe Epidemiológico da Dengue, S.d.V.e. Saúde, Editor. 2007. p. 1 - 8.
- 12.MS/DATASUS. Números de casos de dengue de 2001 a 2006 em Goiânia 2008 (cited 2008 26/01/2008).
- 13.MS/DATASUS. Números de casos de dengue de 2001 a 2006, por faixa etária no Brasil. 2008 (cited 2008 26/01/2008).
- 14.Teixeira Mda, G., et al., Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad Saude Publica*, 2005. 21(5): p. 1307-15.
15. Aviles, G., et al., Outbreak of Dengue-2 virus in Salta, Argentina, 1988. *Medicina (B Aires)*, 2000. 60(6): p. 875-9.
16. Harris, E., et al., Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*, 2000. 63(1-2): p. 5-11.
17. Hammond, S.N., et al., Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. 73(6): p. 1063-70.
18. Guzman, M.G. and G. Kouri, Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol*, 2003. 27(1): p. 1-13.
19. Poovorawan, Y., et al., Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*, 2006. 26(1): p. 17-23.
20. Halstead, S.B., Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica*, 2006. 20(6): p. 407-15.

21. Egger, J.R. and P.G. Coleman, Age and clinical dengue illness. *Emerg Infect Dis*, 2007. 13(6): p. 924-5.
22. Rodrigues, M.B., et al., E possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde? *J Pediatr (Rio J)*, 2005. 81(3): p. 209-15.
23. da Cunha, R.V., et al., Secondary dengue infection in schoolchildren in a dengue endemic area in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1995. 37(6): p. 517-21.
24. Figueiredo, L.T., S.M. Cavalcante, and M.C. Simoes, Dengue serologic survey of schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil, in 1986 and 1987. *Bull Pan Am Health Organ*, 1990. 24(2): p. 217-25.
25. Kouri, G., M.G. Guzman, and J. Bravo, Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ*, 1986. 20(1): p. 24-30.
26. Torres, E.M., Aspectos Clínicos Observados Na epidemia de Dengue Hemorrágica em Cuba. *Cadernos de Saúde Pública*, 1987. 2(3): p. 148-157.
27. MS/SVS, Dengue: diagnóstico e manejo clínico, S.d.V.e.S. Ministério da Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, Editor. 2005. p. 1, 24.
28. Igarashi, A., Isolation of a Singh's *Aedes albopictus* cell clone sensitive to Dengue and Chikungunya viruses. *J Gen Virol*, 1978. 40(3): p. 531-44.
29. Gubler, D.J., et al., Mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies in surveillance for dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 1984. 33(1): p. 158-65.

30. Lanciotti, R.S., et al., Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 1992. 30(3): p. 545-51.
31. Kuno, G., I. Gomez, and D.J. Gubler, Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg*, 1987. 36(1): p. 153-9.
32. Kalayanarooj, S., et al., Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*, 1997. 176(2): p. 313-21.
33. Kittigul, L., et al., The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*, 2007. 39(2): p. 76-81.
34. MS/SINAN, Números de casos notificados em Goiânia, por faixa etária, de 2001 a 2007. 2008.
35. Nunes-Araujo, F.R., M.S. Ferreira, and S.D. Nishioka, Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003. 97(4): p. 415-9.
36. Campagna Dde, S., et al., Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr (Rio J)*, 2006. 82(5): p. 354-8.
37. De Figueiredo, R.M., et al., [Exanthematous diseases and the first epidemic of dengue to occur in Manaus, Amazonas State, Brazil, during 1998-1999]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2004. 37(6): p. 476-9.
38. Phuong, C.X., et al., Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health

organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg*, 2004. 70(2): p. 172-9.

39. WHO, *Dengue Haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*, 2nd. World Health Organization Segunda ed. 1997, Geneva: .

40. Brito, C.A., F. Albuquerque Mde, and N. Lucena-Silva, [Plasma leakage detection in severe dengue: when serum albumin quantification plays a role?]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2007. 40(2): p. 220-3.

41. Bandyopadhyay, S., L.C. Lum, and A. Kroeger, *Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever*. *Trop Med Int Health*, 2006. 11(8): p. 1238-55.

42. Rigau-Perez, J.G., *Severe dengue: the need for new case definitions*. *Lancet Infect Dis*, 2006. 6(5): p. 297-302.

43. Deen, J.L., et al., *The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment*. *Lancet*, 2006. 368(9530): p. 170-3.

44. Gonzalez, D., et al., *Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002*. *Int J Infect Dis*, 2005. 9(5): p. 280-5.

## Tabelas e Gráficos

**Tabela 1. Características dos pacientes recrutados com suspeita clínica de dengue e de pacientes confirmados laboratorialmente, em Goiânia – GO de 2005 a 2006.**

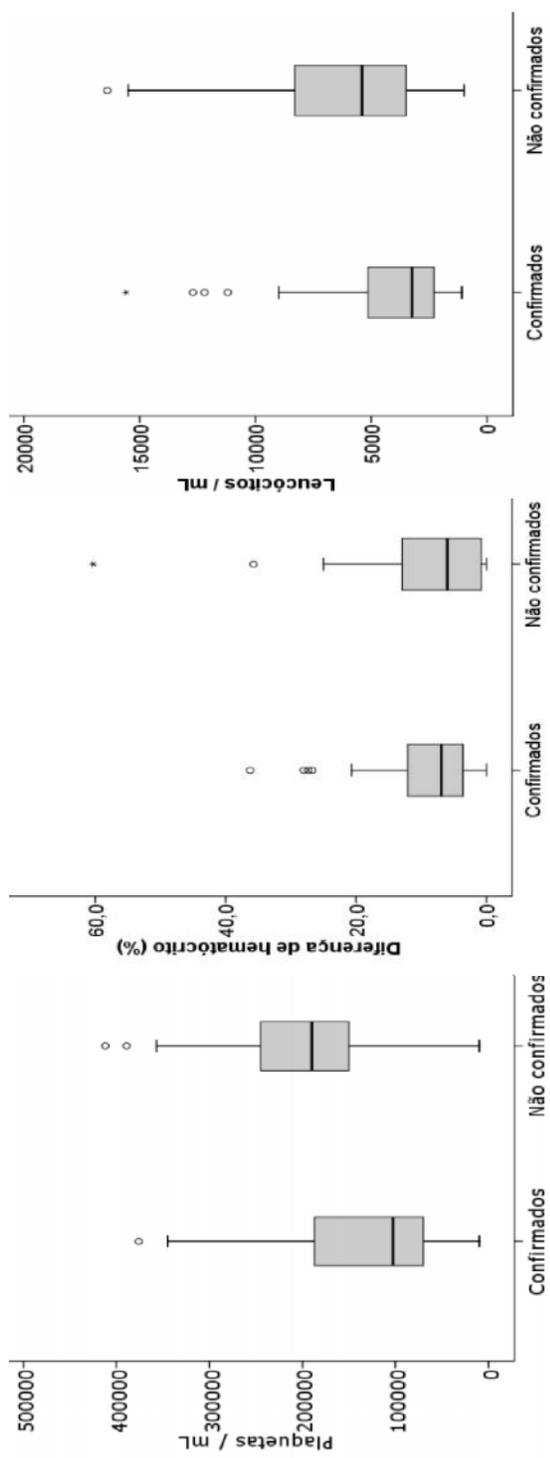
Características	Recrutados		Confirmados Laboratorialmente		P
	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	82	50,6	48	53,9	0,61
Feminino	80	49,4	41	46,1	
<b>Idade</b>					
Média (dp)	8,4	(3,6)	9,0	(3,4)	0,19
<b>Faixa etária (em anos)</b>					
1 - 4	27	16,7	10	37,0	0,36
5 - 9	70	43,2	39	55,7	0,17
10 – 14	65	40,1	40	61,5	0,02
<b>Uso de antiinflamatório</b>	11	6,0	8	9,0	0,41
<b>Hospitalização</b>	46	28,4	27	30,3	0,11
<b>Relato de dengue prévia</b>	3	1,9	1	1,1	0,93
<b>Antecedente vacinou contra febre amarela</b>	129	79,6	72	80,9	0,81
<b>Antecedente de asma</b>	8	4,9	7	7,9	0,35

**Tabela 2 - Comparação de sinais e sintomas dos pacientes com suspeita clínica de dengue, entre casos confirmados laboratorialmente e casos não confirmados por critérios clínicos de 2005 a 2006 em Goiânia.**

Sinais e Sintomas	89 Casos confirmados		73 Casos não confirmados		P
	n	%	n	%	
<b>Média da duração da febre em dias (dp)</b>	4,2	(2,9)	3,8	(2,6)	0,4
<b>Cefaléia</b>	74	86,0	58	82,8	0,58
<b>Mialgia</b>	68	79,1	46	66,0	0,02
<b>Prostação</b>	75	86,2	63	86,3	0,98
<b>Dor retro-orbital</b>	45	54,2	35	50,0	0,60
<b>Náuseas</b>	65	73,0	43	58,9	0,06
<b>Artralgia</b>	58	67,5	31	45,0	<0,01
<b>Exantema</b>	37	41,6	8	11,1	<0,01
<b>Diarréia</b>	18	20,2	14	19,2	0,87
<b>Prova do Laço</b>	29	38,1	13	23,2	0,05
<b>Hemorragias Espontâneas</b>	33	37,1	23	31,5	0,46
Petéquias	13	14,6	10	13,7	0,87
Epistaxe	13	14,6	13	17,8	0,58
Outras*	14	15,7	4	5,5	0,04
<b>Sinais de Alerta</b>					
Dor abdominal intensa	15	17,4	10	13,7	0,52
Hipotensão Postural	5	5,9	2	2,7	0,57
Hepatomegalia Dolorosa	8	9,2	0	0	0,02
Manifestações neurológicas	1	1,2	2	2,3	0,87

A soma de casos para algumas variáveis é inferior ao total de casos recrutados devido à falta de informação

\* Hematúria, sangramento gastrointestinal, gengivorragia e metrorragia.



**Figura 2.** Dados de contagem de menor plaquetas, diferença percentual de hematócrito e menor leucócito, de pacientes confirmados laboratorialmente para dengue e não confirmados de 2005 a 2006 em Goiânia.

**Tabela 3 - Classificação clínica de pacientes confirmados laboratorialmente pelo vírus dengue de 2005 a 2006 em Goiânia.**

Características	70 casos DC n (%)	10 Casos DCC n (%)	9 Casos FHD n (%)	<i>P</i>
<b>Média idade [dp]</b>	8,9 [3,4]	8,4 [3,2]	9,4 [3,3]	0,79
<b>Sexo, feminino: masculino *</b>	0,9: 1,0	0,5: 1,0	0,8: 1,0	0,92
<b>Média de duração da febre (dp)</b>	4,1 [2,4]	5 [5,6]	3,9 [2,1]	0,61
<b>Hospitalização</b>	14 (20,0)	5 (50,0)	8 (88,9)	<0,01
<b>Hemorragias espontâneas</b>	15 21,4	10 100,0	8 (88,9)	<0,01
<b>Plaquetas / mL</b>				
>100 000	39 (66,1)	3 (30,0)		0,32
>50 000 e 100 000	20 (33,9)	3 (30,0)	4 (44,4)	<0,01
50 000		4 (40,0)	5 (55,6)	<0,01
<b>Média plaquetas [dp]</b>	154435 [80364]	77200[56296]	38889 [19355]	<0,01
Mediana	159000	55500	34000	
<b>Hemoconcentração</b>				
<10%	28 (71,8)	6 (66,7)	2 (22,2)	0,124
10% e <20%	11 (28,2)	3 (33,3)	1 (11,1)	0,151
20%			6 (66,7)	
<b>Média diferença ht [dp]</b>	6,3 [5,6]	9,5 [6,1]	20,4 [10,5]	<0,01
Mediana	5,9	6,9	20,7	

\* Razão

## Conclusões e Recomendações

Goiânia é uma região de alta endemicidade de dengue com transmissão viral, durante quase todos os meses do ano. No total foram notificados 59.157 casos suspeitos de dengue, dos quais, aproximadamente, 17,0% em menores de 15 anos, no período de 2001 a 2006. Evidenciou-se um aumento de casos de dengue com complicação (DCC) e febre hemorrágica da dengue (FHD), ao longo dos anos. A proporção de formas graves da doença (DCC ou FHD) variou de 0,2% em 2001 a 5,3% em 2006 ( $p < 0,001$ ), com alta letalidade nos casos de febre hemorrágica da dengue (7,4% IC 95% 2,4 – 16,3).

A classificação final dos casos, de acordo com o registrado no banco de dados dos SINAN foi comparada com uma classificação revisada, levando em conta os critérios preconizados pelo Ministério da Saúde para classificação clínica dos casos de dengue (desfecho). Foi observado preenchimento incompleto de algumas variáveis necessárias para a classificação clínica do caso (desfecho), resultando em possíveis prejuízos para a qualidade da informação. Foram identificados 1240 casos de DCC, na classificação revisada e 687 casos de DCC na classificação do SINAN, no período estudado. Entre os casos notificados como FHD no SINAN, em 44,2% não havia registro de parâmetros indicativos de hemoconcentração. Observou-se uma baixa concordância entre a classificação do SINAN e a classificação revisada para menores de 15 anos de idade ( $Kappa = 0,22$ ; IC95% 0,20-0,24), com melhor concordância na faixa etária 15 anos ( $Kappa=0,71$ ; IC95%0,70-0,72).

O sistema de vigilância apresentou baixa sensibilidade em detectar casos potencialmente graves, com erros na classificação final (desfecho), sobretudo para casos pediátricos. Para melhorar o desempenho, sugerimos um sistema de notificação, que permita entrada rápida de dados, com sistema de alerta automático (filtros) para minimizar entrada de dados incorretos. Sugerimos, também, um sistema de notificação interligado com os principais centros “notificadores”, com possibilidade de atualização de parâmetros

clínicos e laboratoriais por esses centros. Além disso, esse sistema poderia ser alimentado pelos laboratórios de referência, com os resultados de exames utilizados no diagnóstico de dengue, ou seja, um sistema integrado e informatizado (*on line*).

Em uma segunda etapa do estudo, 162 pacientes de 1 a 14 anos de idade, com suspeita clínica de dengue, foram acompanhados clínica e laboratorialmente. Aproximadamente metade dos casos foi confirmada laboratorialmente, sendo 84 pacientes diagnosticados pela detecção de IgM anti-dengue e 5 por RT PCR e/ou isolamento viral, com identificação do DEN 3 em todos eles. Mialgia, exantema, artralgia, hepatomegalia, plaquetopenia e leucopenia foram mais frequentes entre os casos confirmados ( $p < 0,05$ ). Hemorragias espontâneas ou induzidas não diferiram entre casos confirmados e não confirmados. Sinais e sintomas foram pouco específicos para predição de dengue, mesmo em região de alta endemicidade da doença, indicando a necessidade de investigação laboratorial para confirmar ou descartar infecção por esse vírus, em crianças.

Cerca de 20% das crianças apresentaram formas graves da doença, com um óbito. A alta frequência de formas graves sinaliza para a necessidade de estratégias de diagnóstico precoce e vigilância ativa para reduzir óbitos, nessa população.