



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

KELLY SOARES TEIXEIRA

**CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E FORMAS CLÍNICAS
APRESENTADAS POR CRIANÇAS INTERNADAS COM DENGUE
EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA**

BELÉM-PA

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

KELLY SOARES TEIXEIRA

**CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E FORMAS CLÍNICAS
APRESENTADAS POR CRIANÇAS INTERNADAS COM DENGUE
EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA**

Dissertação apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Clínica das Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Cecília Ribeiro Cruz.

Belém/PA

2012

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca Central / UFPA, Belém – PA

Teixeira, Kelly Soares
T266c Caracterização demográfica e formas clínicas apresentadas por crianças internadas com Dengue em um hospital de Referência da Amazônia / Kelly Soares Teixeira; Orientadora Ana Cecília Ribeiro Cruz. __ Belém: [s.n], 2012.
66 f.

Dissertação (Pós-Graduação em Doenças Tropicais) - Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.

1. Dengue. 2. Crianças - Doenças. I. Cruz, Ana Cecília Ribeiro. II. Título.

CDD. 21. 616.921

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

KELLY SOARES TEIXEIRA

**CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E FORMAS CLÍNICAS
APRESENTADAS POR CRIANÇAS INTERNADAS COM DENGUE
EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA**

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Clínica das Doenças Tropicais, e aprovada na sua forma final pela Universidade Federal do Pará – Núcleo de Medicina Tropical.

Data: ___ / ___ / ___

Banca Examinadora:

Membros Titulares

Prof.^a Dra. Ana Cecilia Ribeiro Cruz (Orientadora)
Instituto Evandro Chagas / Universidade do Estado do Pará

Prof.^a Dra. Sueli Guerreiro Rodrigues
Instituto Evandro Chagas

Prof.^a Dra. Ana Maria Ventura
Universidade do Estado do Pará

Prof.^a Dra. Maisa Silva de Sousa
Universidade Federal do Pará / Núcleo de Medicina Tropical

Membro suplente

Prof.^o Dr. Haroldo José de Matos
Instituto Evandro Chagas

BELÉM/PA
2012

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela força e sabedoria.

Aos meus pais, pelo apoio, carinho e amor incondicional e a quem devo minha formação moral e profissional.

À Marco Aurélio, meu querido esposo, pelo estímulo constante, apoio nas horas de fraqueza, compreensão e dedicação.

À minha avó Rosa, tias Helena e Lúcia pelo apoio e incentivo diante das dificuldades.

À minha orientadora. Dra. Ana Cecília Cruz, por ter aceitado entrar neste desafio comigo, pela confiança e apoio constante para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Arquivos Médicos e Estatística do Hospital Universitário João de Barros Barreto, por toda a ajuda no fornecimento de informações e de materiais.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical, em especial a Dr^a Maria da Conceição Pinheiro, por toda a boa vontade e ajuda prestada nestes dois anos.

E finalmente a todos que fazem do Hospital Universitário João de Barros Barreto um centro de referência no tratamento da dengue e que, dessa forma, tornaram possível a realização deste trabalho.

“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível e, de repente, você estará fazendo o impossível.”

(São Francisco de Assis)

LISTA DE REDUÇÕES/ABREVIATURAS

ALT - Alanino Aminotransferase

AST - Aspartato Aminotransferase

CIVD - Coagulação Intravascular Disseminada

CNS - Conselho Nacional de Saúde

DC - Dengue Clássica

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FHD - Febre Hemorrágica da Dengue

GL - Graus de Liberdade

HUJBB - Hospital Universitário João de Barros Barreto

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC - Intervalo de Confiança

KDa - Kilodalton

LT - Linfócitos T

OMS - Organização Mundial de Saúde

PM - Peso Molecular

RNA - Ácido Desoxirribonucléico

SCD - Síndrome do Choque da Dengue

VDEN - Vírus da Dengue

WHO - World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Países e áreas de risco de transmissão de dengue	17
Figura 2 - Fases do desenvolvimento do mosquito <i>Aedes Aegypti</i>	22
Figura 3 - Fluxograma para classificação de risco da dengue.....	29
Figura 4 - Distribuição da população residente no Estado do Pará, conforme idade e gênero	41
Figura 5 - Distribuição dos casos observados de pacientes internados com dengue e do número de indivíduos esperados por faixa etária, com idade entre zero e doze anos.....	42
Figura 6 - Freqüência de manifestações clínicas apresentadas por pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos.....	43
Figura 7 - Distribuição do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento médico em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos.....	44
Figura 8 - Diagrama de dispersão do tempo decorrido entre o início dos sintomas, o atendimento médico e os valores de Plaquetas no momento da internação, em pacientes com dengue, com idade entre zero e doze anos.....	46
Figura 9 - Mediana e desvio interquartilico do Hematócrito em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	50
Figura 10 - Mediana e desvio interquartilico da contagem de Plaquetas em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	51
Figura 11 - Curva ROC do Hematócrito como marcador da gravidade da dengue.....	52
Figura 12 - Curva ROC das Plaquetas como marcador da gravidade da dengue.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pacientes internados com dengue, procedentes de Belém, com idade entre zero e doze anos.....	39
Tabela 2 - Pacientes internados com dengue, de acordo com o município de procedência, com idade entre zero e doze anos.....	40
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos conforme o gênero.....	42
Tabela 4 - Distribuição da quantidade de sinais e sintomas em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos.....	44
Tabela 5 - Tempo decorrido entre o início dos sintomas, a data de internação e as variáveis hematológicas.....	45
Tabela 6 - Correlação entre o tempo decorrido entre o início dos sintomas, a data de internação e as variáveis hematológicas.....	46
Tabela 7 - Enzimas AST e ALT em pacientes com dengue, com idade entre zero e doze anos.....	47
Tabela 8 - Correlação entre o tempo decorrido entre o início dos sintomas e os valores das enzimas hepáticas em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos...47	47
Tabela 9 - Tempo de demora até a internação de pacientes com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	48
Tabela 10 - Enzima AST em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	49
Tabela 11 - Enzima ALT em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	49
Tabela 12 - Hematócrito em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	50
Tabela 13 - Contagem de plaquetas em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e doze anos, conforme a forma clínica da doença.....	51

RESUMO

Dengue tem causado epidemias de diferentes magnitudes nas últimas décadas e está presente em quase todos os Estados do Brasil, com a circulação dos quatro sorotipos diferentes, desde a introdução no país do sorotipo 4 em janeiro de 2011.

O atual cenário epidemiológico do país indica a elevação das formas graves de dengue na faixa etária pediátrica. No entanto, estudos descritivos de casos da doença em crianças, que fazem referência às características epidemiológicas e clínicas, são pouco freqüentes.

O presente trabalho destina-se a mostrar as características demográficas e formas clínicas apresentadas pelas crianças com idade inferior a doze anos, internadas com dengue, em um hospital de referência da Amazônia.

Neste estudo, utilizou-se uma metodologia que permitisse uma busca retrospectiva, através da análise de 154 prontuários de crianças internadas com dengue no período de 2009 à 2011, no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, área de residência, distribuição por municípios, sinais e sintomas, data da internação, data de início dos sintomas, forma clínica da doença e valores de plaquetas, hematócrito e enzimas hepáticas.

Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros, e a maioria dos casos confirmados de dengue foram procedentes de municípios no interior do Pará (57,6%). A febre foi o sinal mais freqüentemente encontrado (98,7%). Petéquias foram manifestação hemorrágica referida como mais freqüente neste estudo (76,6%). Entre os sinais de alerta para febre hemorrágica do Dengue, dor abdominal e vômitos estavam presentes em 77,3% dos pacientes.

No que se refere ao tempo decorrido entre o início dos sintomas até a data da internação hospitalar, a principal característica observada neste estudo é que somente após cinco à sete dias do início do quadro clínico, os pacientes tiveram acesso ao tratamento em hospital de referência.

Esses resultados mostram que é necessário reforçar os serviços básicos de saúde, a fim de fornecer diagnóstico precoce e tratamento adequado, sobretudo na faixa etária pediátrica, onde casos de dengue eventualmente são confundidos com outras viroses prevalentes na infância. Certamente, há necessidade de avaliar a eficácia dos programas de controle de dengue e aplicação de medidas específicas para áreas identificadas como prioritárias.

Palavras-chave: Dengue; Crianças; Caracterização Demográfica; Formas clínicas.

ABSTRACT

Dengue has been causing epidemics of different magnitudes in recent decades, and is present in almost all States of Brazil with movement of four different serotypes, from the introduction in the country of the serotype 4 in January, 2011.

The current epidemiological scenario of the country indicates the elevation of severe forms of dengue in the pediatric age group. However, descriptive studies of cases of the disease in children, which make reference to epidemiological and clinical features, are infrequent.

The present work is meant to show the demographic characteristics and clinical forms submitted by children under the age of twelve years, interned with dengue, in a referral hospital from Amazon.

In this study, we used a methodology that would allow a search through retrospective analysis of hospitalized children with dengue, 154 patient records in the period between 2009 to 2011, in João de Barros Barreto University Hospital, in Belém, Pará.

The variables examined were: age, gender, area of residence, distribution by municipalities, signs and symptoms, date of hospitalization, date of onset of symptoms, clinical form of the disease and platelet and hematocrit values, liver enzymes.

In this study, there was no statistically significant difference between gender, most confirmed cases of dengue fever were coming from municipalities in the interior State of Pará (57.6%). Fever was the sign most often found (98.7%). Petechia was the hemorrhagic manifestation referred to as more frequent in this study (76.6%). Among the warning signs for Dengue Hemorrhagic Fever, abdominal pain and vomiting were present in 77.3% of patients.

On the date of hospital admission, revealed that only after five to seven days from the beginning of the clinical symptoms, the patients had access to treatment in hospital. In this respect, it is known that the prognosis of patient with early recognition depends on dengue warning signals and immediate treatment with appropriate electrolytes spares.

These results show that it is necessary to strengthen the basic health services in order to provide early diagnosis and appropriate care in the pediatric age group, in particular where dengue cases eventually are confused with other virus diseases prevalent in childhood. Certainly, there is a need to evaluate the efficiency of dengue control programs and application of specific measures to areas identified as priorities.

Key words: Dengue; Children; Demographic characterization; Clinical forms.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	HISTÓRICO DA DENGUE	16
2.1.1	A Dengue no Mundo	16
2.1.2	A Dengue no Brasil	18
2.1.3	A Dengue na Região Norte e Estado do Pará	19
2.2	O AGENTE ETIOLÓGICO	20
2.3	TRANSMISSÃO	21
2.4	A DOENÇA	23
2.5	CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO DA DENGUE SEGUNDO O MINISTÉRIO DA SAÚDE	25
2.5.1	Características do Grupo A	26
2.5.2	Características do Grupo B	27
2.5.3	Características do Grupo C	27
2.5.4	Características do Grupo D	28
2.6	CLASSIFICAÇÃO FINAL DO CASO DE DENGUE	29
2.6.1	Caso confirmado de Dengue Clássica	30
2.6.2	Caso confirmado de Febre Hemorrágica da Dengue	30
2.6.3	Caso de Dengue com Complicações	31
2.7	IMUNIDADE E PATOGENIA	32
3	JUSTIFICATIVA	35
4	OBJETIVOS	36
4.1	OBJETIVO GERAL	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5	METODOLOGIA	37
5.1	DESENHO DO ESTUDO	37
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	37
5.3	COLETA DOS DADOS	37
5.4	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	38
5.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
6	RESULTADOS	39
6.1	ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DA DENGUE EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HUJBB NO PERÍODO DE 2009-2011.....	39

6.2	ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA DENGUE EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HUIBB NO PERÍODO DE 2009-2011.....	43
7	DISCUSSÃO	53
8	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	58
	ANEXOS	64

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa aguda e sistêmica, de etiologia viral, transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes aegypti*. Atualmente é a mais importante arbovirose que afeta o ser humano, considerada um grave problema de Saúde Pública no mundo em virtude de sua circulação nos cinco continentes e do grande potencial para causar formas graves e letais (WHO, 2009).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 80 milhões de pessoas são infectadas anualmente, sobretudo em países tropicais e subtropicais, com cerca de 550 mil hospitalizações e 20 mil óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A doença é causada por um vírus de genoma RNA, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* e compreende quatro sorotipos imunologicamente distintos: vírus dengue 1 (VDEN-1), vírus dengue 2 (VDEN-2), vírus dengue 3 (VDEN-3) e vírus dengue 4 (VDEN-4) (TORRES, 2005). Apresenta um espectro clínico muito amplo, variando de quadro leves com resolução média em sete dias, até formas graves com falência hemodinâmica e óbito (WHO, 2009).

O crescimento desordenado nas cidades com grande aglomeração populacional em função do fluxo migratório rural – urbano, a ausência de boas condições de saneamento básico e o acúmulo de recipientes plásticos não biodegradáveis, são fatores que contribuem para a proliferação do mosquito vetor e favorecem o aumento da transmissão da doença (TAUIL, 2001).

A dengue no Brasil, nas últimas décadas, caracterizava-se por ser uma doença de baixa letalidade que acometia principalmente adultos jovens e que, nos períodos epidêmicos, costumava impactar a rede ambulatorial (BRASIL, 2011).

Com o crescente número de casos da doença no Brasil desde a sua reemergência há 25 anos, observou-se um aumento da incidência das formas graves da doença bem como uma mudança na sua distribuição etária, com a elevação da incidência entre os menores de quinze anos (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

O presente trabalho tem como propósito mostrar as características demográficas e formas clínicas apresentadas pelas crianças, menores de doze anos, internadas com dengue, em um hospital de referência da Amazônia, no período de 2009 a 2011.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA DENGUE

2.1.1 A Dengue no Mundo

As primeiras descrições clínicas e epidemiológicas de epidemias compatíveis com dengue estão relatadas em uma enciclopédia chinesa, datada de 610 d.C. Há relatos também, de surtos epidêmicos de doença febril aguda no oeste da Índia, em 1635 e no Panamá, em 1699. No entanto, não há consenso quanto a essas descrições terem sido febre do dengue ou Chikungunya (BURKE; MONATH, 2001). Considera-se que as ocorrências melhor documentadas antes do isolamento do agente etiológico são as da Filadélfia (Estados Unidos), em 1778, as da Ilha de Java (Jacarta) e do Egito, ambas no ano de 1779 (TORRES, 1990).

Em 1906, Bancroft descobriu que a doença era transmitida pelo mesmo vetor da febre amarela, o mosquito *Aedes aegypti* e, no ano seguinte, Ashburn e Craig descreveram, nas Filipinas, um organismo de tamanho ultramicroscópico e filtrável como o causador da doença (SILER et al, 1926).

Os primeiros a isolar o vírus da dengue foram Hotta e Kimura, em 1943. Sabin identificou dois diferentes sorotipos do vírus da dengue, VDEN-1 e o VDEN-2, com características antigênicas diferentes (GUBLER, 1997).

Inúmeras epidemias de dengue ocorreram entre o final do século XVIII até as duas primeiras décadas do século XX, atingindo várias regiões do mundo: Américas, África, Ásia, Europa e Austrália (HOWE, 1977).

Após a Segunda Guerra Mundial, a dengue, antes considerada doença benigna, passou a exibir outras características, pois esse evento favoreceu a circulação de vários sorotipos em uma mesma área geográfica com o surgimento das formas graves da doença (TORRES, 1990).

Em 1954, Hammon e colaboradores, nas Filipinas, descreveram uma nova doença, causada pelo vírus dengue, caracterizada por hemorragia grave e/ou choque, provocando a morte em 40% dos enfermos. Nessa ocasião houve o isolamento de dois novos sorotipos classificados como VDEN -3 e VDEN-4. Desde então, a chamada dengue hemorrágica ou febre hemorrágica da dengue (FHD) vem ocorrendo em países do sul da Ásia e oeste do

Pacífico, de forma endêmica ou epidêmica, com registro de milhares de óbitos, principalmente em crianças (FIGUEIREDO; FONSECA, 2005).

Desde 1969 a doença tem se mantido endêmica na América Tropical (MASLAGO, 1983). A partir de 1980, a doença disseminou-se pelas Américas e 25 países do continente americano registraram a circulação do vírus da dengue (TORRES, 1990). Em 1981, em Cuba, ocorreu a primeira epidemia de dengue hemorrágica neste hemisfério, causada pelo VDEN-2, com um total de 344.203 casos notificados e 158 óbitos. Destes, 60 % eram menores de quinze anos (TORRES, 2005). A segunda epidemia mais importante foi registrada na Venezuela no período de 1989-1990, com 5.990 casos notificados e 70 óbitos (BRASIL, 2009).

Em 2002, observa-se a maior pandemia continental com 69 países atingidos, registrando no total mais de um milhão de casos de febre da dengue. Atualmente a doença ocorre em mais de 100 países e expõe mais de 2,5 bilhões de pessoas ao risco de contraí-la nas áreas urbanas, periurbanas e rurais dos trópicos e subtropicais (WHO, 2009).

Figura 1 - Países e áreas de risco de transmissão de dengue



Fonte: World Health Organization, 2009

2.1.2 A Dengue no Brasil

Os primeiros relatos na literatura científica, de epidemias de dengue no Brasil datam de 1916, na cidade de São Paulo e em Niterói, em 1923 (NOBRE, 1994).

Em 1903, Emílio Ribas iniciou a campanha brasileira de erradicação do *Aedes aegypti* para combater a febre amarela através de ações de vigilância epidemiológica e, após 1955, houve a erradicação do mosquito no país (FIGUEIREDO; FONSECA, 2005).

A primeira descrição de um surto de dengue no Brasil, com casos confirmados laboratorialmente, ocorreu no norte do país, na cidade de Boa Vista, Estado de Roraima, no ano de 1982, com onze mil casos notificados, associado aos sorotipos VDEN-1 e VDEN-4, que ficaram restritos àquela cidade (OSANAI, 1983). A introdução desses sorotipos ocorreu provavelmente por via terrestre, pela fronteira da Venezuela onde atualmente circulam os quatro sorotipos do vírus dengue (DONALÍSIO, 1995).

Em 1986, o sorotipo VDEN-1 foi reintroduzido no Brasil, isolado em Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, causando uma epidemia de proporções surpreendentes. A partir daí ocorreu à disseminação do mesmo sorotipo viral para outros Estados do País, com epidemias em Alagoas (1986) e Ceará (1986), e no ano de 1987 nos Estados de Pernambuco, Bahia, Minas Gerais e São Paulo. Em 1990, o dengue chega ao Mato Grosso do Sul e atinge novamente com grande intensidade o Estado de São Paulo; em 1991 é introduzido no Estado do Tocantins e, em 1992, no Mato Grosso (TEIXEIRA, 1999). Desde então, o dengue vem ocorrendo no Brasil de forma endêmica, intercalando-se com a ocorrência de epidemias, geralmente associadas com à introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes e/ou a alteração do sorotipo predominante (SIQUEIRA, 2002).

O sorotipo 2 do dengue foi isolado pela primeira vez no Brasil, no Estado do Rio de Janeiro, em 1990. A introdução desse sorotipo provocou a primeira epidemia de dengue hemorrágico no Brasil, no mesmo Estado, em 1990-1991 (NOGUEIRA, 1990). Nos anos seguintes, a circulação dos sorotipos 1 e 2 se expandiu rapidamente para áreas previamente não afetadas, em consequência da dispersão do *Aedes aegypti* no país, sendo observado um aumento na proporção de formas graves da doença, sobretudo em crianças e adolescentes, inclusive com maior demanda por internações hospitalares (BRASIL, 2011).

Em dezembro de 2000, o VDEN-3 foi identificado pela primeira vez, também no Estado do Rio de Janeiro e, posteriormente no Estado de Roraima, em novembro de 2001. Em 2002, foram registrados aproximadamente 800 mil casos de dengue no Brasil, o que corresponde a 80% dos casos de toda a América no mesmo ano, com 150 óbitos por FHD.

Alguns fatores contribuíram para este cenário, tais como: a susceptibilidade da população, a virulência desta cepa e a elevada densidade vetorial, em função das falhas no controle do mosquito (MIAGOSTOVICH, 2002 citado por SIQUEIRA, 2005).

Em 2008 foram notificados 585.769 casos e novas epidemias causadas pelo VDEN-2 ocorreram em vários estados do país, caracterizadas por alterações no perfil da doença com um padrão de migração da gravidade para as crianças, que representaram cerca de 50% dos pacientes internados nos municípios de maior contingente populacional e mais de 25% das internações em municípios com menor população (BRASIL, 2009).

A situação da dengue no Brasil se agravou ainda mais a partir da introdução do VDEN-4, em 2010, com a população susceptível às infecções por este sorotipo viral e a possibilidade de uma nova e grave epidemia da doença (TEIXEIRA, 2011).

2.1.3 A Dengue na Região Norte e Estado do Pará

Após a reemergência do dengue no Brasil, com a epidemia causada pelos sorotipos 1 e 4 do vírus dengue no ano de 1981-82, na cidade de Boa Vista, Estado de Roraima, nenhuma atividade da doença foi relatada na Região Norte até o ano de 1991, com a epidemia ocorrida na cidade de Araguaína (Tocantins) (TRAVASSOS DA ROSA et al., 2000).

A epidemia de 1991, no Estado do Tocantins foi causada pelo sorotipo 2 do vírus dengue, até então restrito ao Rio de Janeiro. Entre 15 de março a 31 de maio de 1991 foram notificados 83.250 casos da doença. Não foram observados casos de dengue hemorrágica neste surto (VASCONCELOS et al., 1993).

O *Aedes aegypti* foi reintroduzido no Estado do Pará no ano de 1992 e os primeiros casos da doença foram relatados em 1995, nos municípios de Redenção e Rondon do Pará (TRAVASSOS DA ROSA, *op cit.*). Na epidemia de 1996-97 foram isolados os sorotipos VDEN-1 e VDEN-2 e nenhum caso de FHD foi notificado. No ano 2001, a Região Norte notificou 44.929 casos de dengue e todos os Estados da Região Amazônica tiveram epidemias de diferentes magnitudes (BRASIL, 2011).

No período de 1991 à 2009, foram registrados 416.847 casos de dengue na Região Norte com um total de 47 óbitos por FHD no Estado do Pará. (BRASIL, *op cit.*).

Em janeiro de 2011 foi confirmado o primeiro caso de dengue causado pelo VDEN-4 no Estado do Pará, considerado como caso autóctone de Belém. No mesmo período, no Amazonas, o sorotipo 4 também foi isolado de um paciente morador de Manaus, sem história

de deslocamento para áreas de reconhecida circulação do sorotipo 4, sendo considerado como caso autóctone (BRASIL, 2011).

Atualmente, nos Estados da Região Norte, ocorre a circulação simultânea de dois ou mais sorotipos do vírus dengue. Nos Estados do Pará, Amazonas e Roraima circulam os sorotipos VDEN-1, VDEN-2 e VDEN-4; no Estado do Tocantins e Rondônia circulam os sorotipos VDEN-1 e VDEN- 2 e no Estado do Acre, os sorotipos VDEN-1 e VDEN-3. (BRASIL, *op cit.*).

2.2 O AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus dengue (VDEN) pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* e são esféricos, envelopados, medindo entre 40 a 60nm de diâmetro, com projeções na superfície. Apresentam quatro sorotipos com propriedades antigênicas distintas denominados: VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 e VDEN-4 (WHO, 2009).

O genoma é constituído por uma fita única de RNA de polaridade positiva, com peso molecular (PM) de 4×10^6 e aproximadamente 11.000 nucleotídeos (FIGUEIREDO; FONSECA, 2005). O genoma viral codifica uma poliproteína que origina 10 proteínas virais: 3 proteínas estruturais e 7 não estruturais. As proteínas estruturais são: a **proteína C** do nucleocapsídeo ou proteína do núcleo; a **proteína M**, que está associada à membrana; e a **proteína E** do envoltório (TORRES, 2005). A glicoproteína E é a principal proteína estrutural e representa o antígeno viral dominante, desempenhando importantes funções como ligação ao receptor, hemaglutinação de células sangüíneas, indução de resposta imune protetora pela produção de anticorpos, fusão específica de membrana e montagem da partícula viral (LEITMEYER, 1999 citado por GUZMÁN; KOURI, 2004).

As proteínas não estruturais NS1, NS3 e NS5 são as proteínas de maior peso molecular e mais conservadas entre os flavivírus. As outras quatro proteínas menores (NS2a, NS2b, NS4a e NS4b) são pouco conservadas, porém possuem domínios hidrofóbicos similares entre os *Flavivirus* (CHAMBERS, 1990). A proteína NS1 possui atividade na maturação viral sendo encontrada na superfície, ligada à membrana da célula infectada ou secretada no meio extracelular e induz a produção de anticorpos com atividade fixadora do complemento (HENCHAL; PUTNAK, 1990 citado por CHANG, 1997). A proteína NS3, com 69 KDa, é uma enzima bifuncional nucleotídeo trifosfatase/helicase possuindo, também, capacidade imunogênica (FIGUEIREDO; FONSECA, *op cit.*).

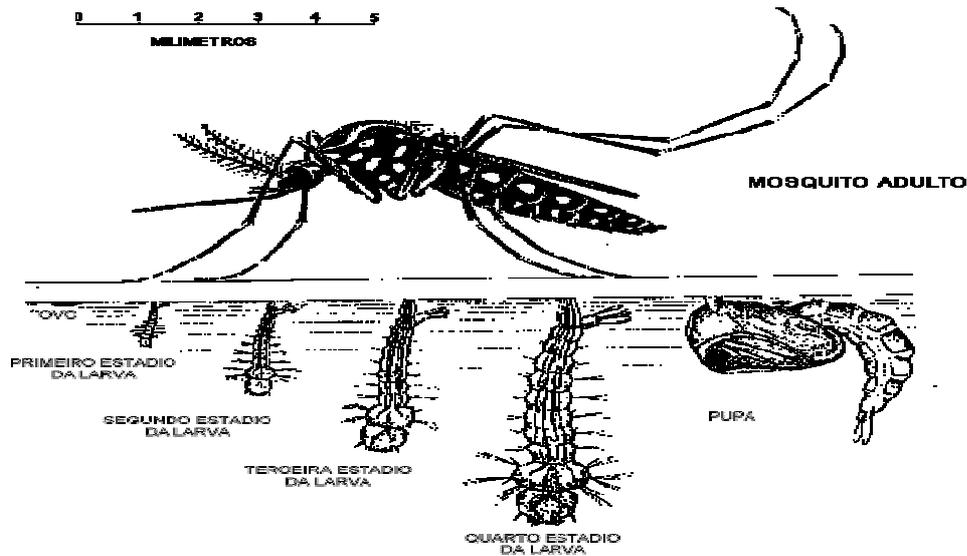
2.3 TRANSMISSÃO

O ciclo de transmissão do dengue inclui o homem doente, qualquer um dos quatro sorotipos do VDEN, o mosquito vetor do gênero *Aedes* e o homem suscetível. A transmissão do dengue ao homem suscetível se dá pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* infectado pelo VDEN (Figura 2). O período de incubação do dengue no homem (período de incubação intrínseco) é de 3 a 15 dias, geralmente em torno de 5 a 6 dias. O período de viremia no hospedeiro humano, quando o repasto sangüíneo torna o mosquito infectado, inicia-se um a dois dias antes do surgimento da febre e prolonga-se por cerca de cinco dias após o início desta (TORRES, 2005). O período de incubação no mosquito (período de incubação extrínseco) é de 10 a 12 dias, momento a partir do qual ele se torna infectante, assim permanecendo pelo resto da vida, de até 80 dias (GLUBER, 1998 citado por WHO, 2009).

O VDEN também pode ser mantido nas populações de *Aedes aegypti* por transmissão transovariana vertical, na qual a fêmea vetor passa o agente infeccioso através dos ovos para a próxima geração (MONATH, 1994). Tal transmissão tem importância epidemiológica, pois se os mosquitos emergirem já infectados e capazes de transmitir a doença, sem a necessidade de picar uma pessoa infectada, aumenta a probabilidade de transmissão vetor-humano-vetor e também a magnitude da epidemia (GOMES, 2011).

O *Aedes Aegypti* é considerado o vetor mais importante para o homem em função de seus hábitos exclusivamente urbanos, reproduzindo-se em criadouros artificiais, em áreas domiciliares e peridomiciliares. Proliferam na água acumulada em recipientes como: latas, pneus, vasos de plantas, garrafas e demais produtos plásticos não biodegradáveis, descartados pela sociedade e encontrados em áreas com condições precárias de habitação e saneamento básico (TORRES, 2005 citado por LAGROTTA, 2008).

Figura 2 - Fases do desenvolvimento do mosquito *Aedes Aegypti*.



Fonte: Brasil, 2008

O *Aedes Aegypti* é um mosquito tropical e subtropical amplamente distribuído pelo mundo, em geral dentro dos limites de 35° de latitude norte e de 35° de latitude sul (WHO, 2009). É um vetor muito competente e apresenta picos de atividade entre 2 e 3 horas após o nascer do dia e algumas horas antes do anoitecer. As fêmeas desse mosquito, em um mesmo ciclo de oviposição, colocam os ovos em vários recipientes, o que garante a sobrevivência e a dispersão de sua prole (REITER, 1991).

O desenvolvimento e viabilidade do vetor são bastante sensíveis às condições ambientais, porém, seus ovos podem resistir a longos períodos de dessecação, retomando o seu ciclo evolutivo quando entram novamente em contato com a água (BRASIL, 2009).

Outro vetor com potencialidade em transmitir o VDEN é o *Aedes albopictus*, mosquito originário da Ásia e que infestou o continente americano através do comércio intercontinental de pneus, pelos transportes marítimos. No Brasil, foi identificado pela primeira vez na cidade do Rio de Janeiro, em 1986 (GOMES, 1999).

O *Aedes albopictus*, em condições laboratoriais, mostrou capacidade de transmitir dengue, febre amarela e o vírus da encefalite equina venezuelana (MILLER; BALLINGER, 1988). Possui uma valência ecológica maior, dificilmente entra nos domicílios, sendo também encontrado em áreas rurais e não apresenta uma antropofilia tão acentuada quanto o *Aedes aegypti* (TAUIL, 2001). Sua competência vetorial tem sido objeto de investigação, pois não se pode descartar a possibilidade da transmissão de diversos arbovírus por essa espécie, inclusive de febres hemorrágicas no país, sobretudo a febre amarela (GOMES, *op cit.*).

2.4 A DOENÇA

A infecção pelo VDEN causa uma doença de amplo espectro clínico, incluindo desde formas oligossintomáticas até quadros graves de hemorragia e choque, podendo evoluir para o óbito (WHO, 2009 citado por BRASIL, 2011). Clinicamente manifesta-se sob duas formas principais: a dengue clássica (DC) e a forma hemorrágica ou febre hemorrágica de dengue (FHD), às vezes com síndrome do choque de dengue (SCD) (TORRES, 2005).

Na apresentação clássica, a primeira manifestação é a febre, geralmente alta (39 °C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaléia, adinamia, mialgias, artralgias e dor retroorbitária. O exantema, presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas de pés e palmas das mãos, podendo apresentar-se sob outras formas com ou sem prurido, freqüentemente no desaparecimento da febre (BRASIL, *op cit.*).

Diarréia está presente em 48% dos casos. Habitualmente não é volumosa, caracterizada por fezes pastosas, numa freqüência de três a quatro evacuações por dia, o que facilita o diagnóstico diferencial com gastroenterites de outras causas. Anorexia, náuseas e vômitos podem ser observados por 2 a 6 dias (BRITO, 2007).

As manifestações hemorrágicas, como epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia, hematêmese, melena, hematúria, bem como a plaquetopenia, podem ser observadas em todas as apresentações clínicas de Dengue. Alguns pacientes podem evoluir para formas graves da doença, apresentando os sinais de alarme da Dengue (Quadro 1), principalmente quando a febre cede, precedendo manifestações hemorrágicas mais graves (BRASIL, 2010).

Quadro 1 - Sinais de alarme da Dengue Hemorrágica e sinais de choque

Sinais de alarme na doença
Dor abdominal intensa e contínua
Vômitos persistentes
Hipotensão postural e/ou lipotimia
Hepatomegalia dolorosa
Hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena)
Sonolência e irritabilidade
Diminuição da diurese
Diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia
Aumento repentino do hematócrito
Queda abrupta de plaquetas
Desconforto respiratório
Sinais de choque
Hipotensão arterial
Pressão arterial convergente (PA diferencial < 20mmHg)
Extremidades frias, cianose
Pulso rápido e fino
Enchimento capilar lento (> 2segundos)

Fonte: Ministério da Saúde, 2010.

A principal alteração fisiopatológica que determina os casos graves da doença é o extravasamento plasmático, representado pela hemoconcentração, hipoalbuminemia e/ou derrames cavitários (TORRES, 2005).

A dengue pode ser assintomática ou apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral, ou com sinais e sintomas inespecíficos: adinamia, sonolência, recusa alimentar, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nos menores de dois anos de idade, especialmente em menores de seis meses, sintomas como cefaléia, dor retroorbitária, mialgias e artralguas podem manifestar-se por choro persistente, adinamia e irritabilidade, geralmente com ausência de manifestações respiratórias, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária. O início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica. O agravamento, em geral, é súbito, diferente do que ocorre no adulto, que é gradual, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados (BRASIL, 2011).

Na FHD o início da sintomatologia é semelhante à da DC, evoluindo a partir do quinto dia de doença, habitualmente após o desaparecimento da febre, com piora clínica e presença de sinais e sintomas como vômitos importantes, dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, letargia, derrames cavitários (pleural, pericárdico, ascite), que indicam mau prognóstico, com provável evolução para o choque (BRASIL, 2011).

O choque (Quadro 1) é decorrente do aumento da permeabilidade vascular, seguida de hemoconcentração e falência circulatória, podendo levar ao óbito em 24 horas ou à recuperação rápida, após adequada terapia anti-choque (BRASIL, 2005).

A maioria dos óbitos por dengue é evitável e depende, em geral, do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, da qualidade da assistência prestada e da organização da rede de serviços de saúde (BRASIL, 2009).

Torres et al. (2008), destacaram a importância do choque no desencadeamento da morte por dengue. Dessa forma, o tratamento enérgico e precoce do choque pode não só evitar o óbito como prevenir outras complicações (grandes hemorragias, CIVD, falência múltipla de órgãos) que na realidade decorrem do choque prolongado e recorrente.

2.5 CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO DA DENGUE SEGUNDO O MINISTÉRIO DA SAÚDE

O Brasil adota, desde 2002, o protocolo de condutas utilizando a classificação de risco (Quadro 2) baseada na gravidade da doença, com o objetivo de orientar a conduta terapêutica adequada a cada situação, reduzindo o tempo de espera do paciente por atendimento médico, visando à aceleração do diagnóstico, tratamento e internação, quando for o caso, melhorando a qualidade da assistência e evitando o óbito (BRASIL, *op cit.*).

Quadro 2 - Classificação de risco de acordo com sinais e sintomas

Azul: Grupo A – atendimento de acordo com o horário de chegada

Verde: Grupo B – prioridade não – urgente

Amarelo: Grupo C – urgência, atendimento o mais rápido possível

Vermelho: Grupo D – emergência, paciente com necessidade de atendimento imediato

Fonte: Ministério da Saúde, 2009

2.5.1 Características de risco e tratamento da Dengue do Grupo A

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias e artralguas), e história epidemiológica compatível;
- b) Ausência de sinais de alarme;
- c) Prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas;
- d) Sem comorbidades, grupo de risco ou condições clínicas especiais;
- e) Conduta diagnóstica: a solicitação do isolamento viral/ sorologia será orientada de acordo com a situação epidemiológica. Nos períodos não-epidêmicos, o exame deverá ser solicitado para todos os casos suspeitos e, nos períodos epidêmicos, solicitar o exame para todo paciente grave e grupos especiais e/ou risco social ou com dúvidas no diagnóstico, além de seguir as orientações da Vigilância Epidemiológica de cada região. O hemograma será solicitado à critério médico;
- f) Conduta terapêutica: os pacientes que se enquadrarem no Grupo A deverão ser acompanhados ambulatorialmente, orientados quanto à hidratação oral e ao uso de sintomáticos se necessários.

2.5.2 Características de risco e tratamento da Dengue do Grupo B

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralguas) e epidemiologia compatível;
- b) Ausência de sinais de alarme;
- c) Presença de sangramento de pele espontâneo (petéquias) ou induzido (prova do laço +);
- d) Presença de condições clínicas especiais e/ou de risco social ou comorbidades: lactentes (menores de 2 anos), gestantes, adultos com idade acima de 65 anos, com hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares graves, diabetes *mellitus*, DPOC, doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme e púrpuras), doença renal crônica, doença ácido péptica, hepatopatias e doenças auto-imunes;
- e) Conduta diagnóstica: os exames específicos (sorologia/isolamento viral) são obrigatórios. Solicitar hemograma para todos os pacientes a fim de avaliar a hemoconcentração;
- f) Conduta terapêutica: os pacientes do Grupo B deverão ficar em observação, recebendo hidratação oral até o resultado dos exames. Aos pacientes com hematócrito normal é orientado tratamento em regime ambulatorial com reavaliação clínica diária. Os pacientes com hematócrito aumentado em mais de 10% acima do valor basal (crianças > 42%, mulheres >44% e homens >50%) deverão ficar em observação com orientação de repouso e reavaliação clínica e laboratorial diária, até 48 horas após a queda da febre ou imediata, na presença de sinais de alarme.

2.5.3 Características de risco e tratamento da Dengue do Grupo C

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralguas) e história epidemiológica compatível;
- b) Presença de algum sinal de alarme;
- c) Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes;

d) Conduta diagnóstica: esses pacientes devem ser atendidos, inicialmente, em qualquer nível de complexidade, sendo obrigatória a hidratação venosa rápida, inclusive durante a transferência para uma unidade de referência. Os exames inespecíficos (hemograma completo, dosagem de albumina sérica, transaminases, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal) são obrigatórios. Outros exames laboratoriais serão solicitados conforme necessidade. A sorologia/isolamento viral são obrigatórios;

e) Conduta terapêutica: todos os pacientes do Grupo C deverão permanecer internados por um período mínimo de 48 horas, submetidos à reposição volêmica adequada e utilização de sintomáticos se necessário. Após preencher critérios de alta, o paciente deverá retornar para reavaliação clínica e laboratorial seguindo orientação conforme Grupo B.

2.5.4 Características de risco e tratamento da Dengue do Grupo D

a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralgias) e história epidemiológica compatível;

b) Presença de sinais de choque, desconforto respiratório ou disfunção grave de órgãos;

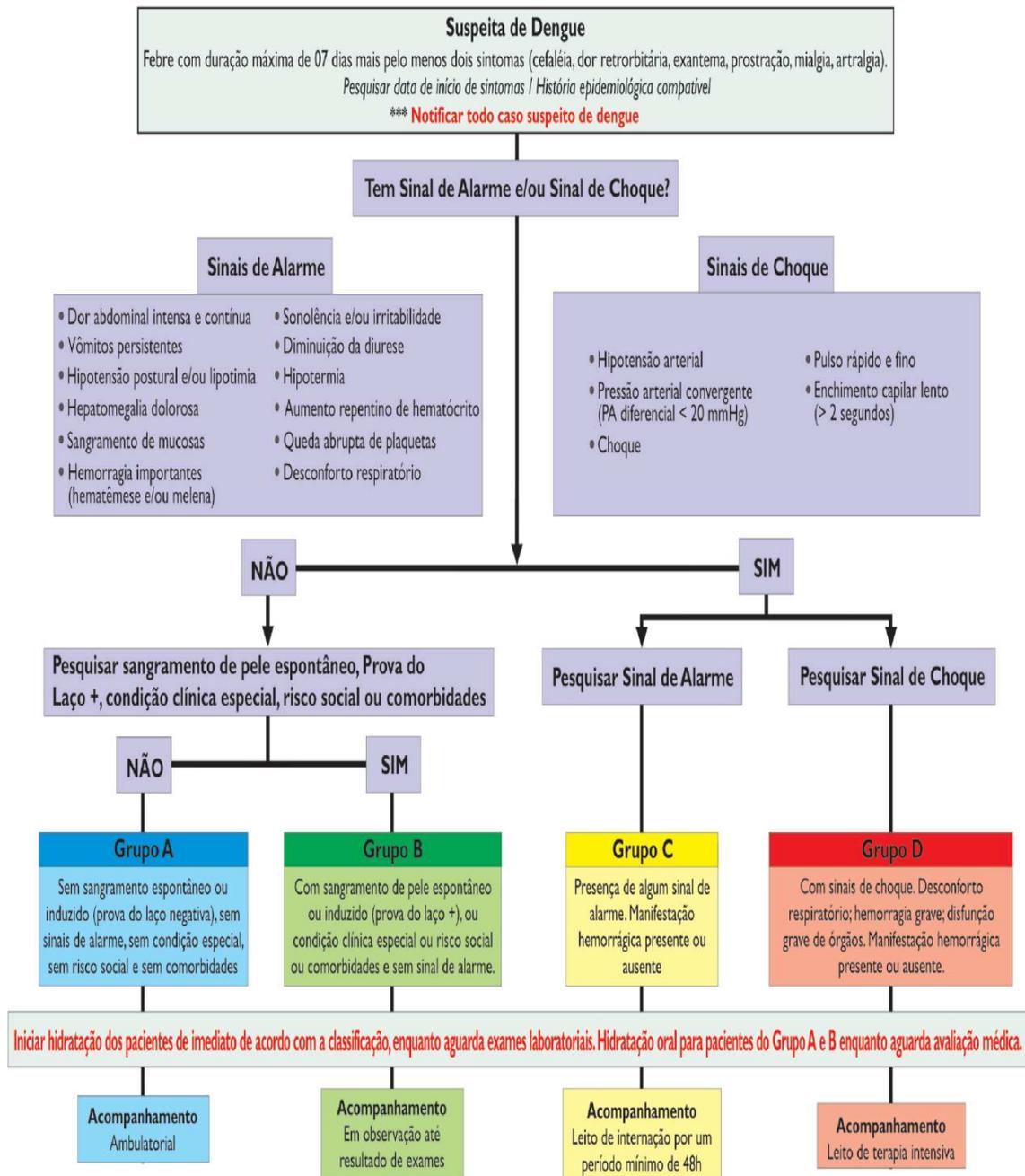
c) Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes;

d) Conduta diagnóstica: a solicitação de exames inespecíficos e da sorologia/isolamento viral é obrigatória para pacientes do Grupo D;

e) Conduta terapêutica: os pacientes deste grupo deverão ser internados em leitos de terapia intensiva e submetidos à reposição volêmica com reavaliação clínica e laboratorial contínua.

As características dos Grupos de Risco descritas acima estão contidas no Fluxograma para classificação de risco de dengue (Figura 3)

Figura 3 - Fluxograma para classificação de risco de dengue



Fonte: Ministério da Saúde, 2010

2.6 CLASSIFICAÇÃO FINAL DO CASO DE DENGUE

A classificação epidemiológica dos casos de dengue é retrospectiva e permite comparar a situação da doença entre diferentes regiões, não sendo útil para o manejo terapêutico, e depende da investigação realizada pelas equipes de Vigilância Epidemiológica reunindo informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas do paciente, conforme descrito a seguir:

2.6.1 Caso confirmado de Dengue Clássica

É o caso suspeito, confirmado laboratorialmente. Durante uma epidemia, a confirmação pode ser feita pelos critérios clínicos e epidemiológicos, exceto nos primeiros casos da área, os quais deverão ter confirmação laboratorial.

2.6.2 Caso confirmado de Febre Hemorrágica da Dengue

É o caso em que todos os critérios listados abaixo estão presentes:

- Febre ou história de febre recente, com duração de sete dias ou menos;
- Trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$);
- Tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramento de mucosas, do trato gastrointestinal e outros;
- Extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por hematócrito com aumento de 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou de valores superiores a 45% em crianças, 48% em mulheres e a 54% em homens; ou queda do hematócrito em 20% após o tratamento; ou presença de derrame pleural, pericárdico, ascite e hipoproteinemia;
- Confirmação laboratorial específica.

A febre hemorrágica da dengue, segundo a OMS, pode ser classificada, de acordo com sua gravidade, em:

- a) Grau I – febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- b) Grau II – além das manifestações do Grau I, hemorragias espontâneas leves (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros);
- c) Grau III – colapso circulatório, com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;
- d) Grau IV – Síndrome do Choque da Dengue (SCD), ou seja, choque profundo, com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível.

2.6.3 Caso de Dengue com Complicações

Todo caso suspeito de dengue que evolui para a forma grave, mas não possui todos os critérios para ser encerrado, como FHD; e a presença de uma das alterações clínicas e/ou laboratoriais abaixo é suficiente para encerrar o caso como *dengue com complicações*:

- Alterações neurológicas;
- Disfunção cardiorrespiratória;
- Insuficiência hepática;
- Hemorragia digestiva importante (volumosa);
- Derrame pleural, pericárdico e ascite;
- Plaquetopenia inferior a 20.000/mm³;
- Leucometria igual ou inferior a 1 mil/mm³;
- Caso suspeito de dengue que evolui para óbito, mas não possui todos os critérios para ser encerrado como FHD.

Recomenda-se a coleta de amostras para exame específico em todos os casos graves. No entanto, os casos de dengue com complicação podem ser encerrados sem confirmação laboratorial específica, na seguinte condição: quando não foi possível realizar a coleta de amostra do paciente; se outras causas forem descartadas; e se o caso tiver vínculo epidemiológico com caso confirmado de dengue por critério laboratorial.

A OMS propôs em 2009, um novo sistema de classificação clínica da dengue, mais simples que o atual e composto por duas grandes categorias com base na gravidade da doença (Quadro 3). Os dois grupos são: dengue grave e dengue com ou sem sinais de alarme.

Quadro 3 - Classificação de gravidade proposta em 2008 e atualmente em avaliação

<p>DENGUE GRAVE</p> <p>Caso provável ou confirmado com alguma das seguintes alterações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grave extravasamento de plasma levando a: <ul style="list-style-type: none"> ● Choque (SCD) ● Acúmulo de fluídos causando dificuldade respiratória 2. Sangramento grave 3. Comprometimento de órgãos (fígado, sistema nervoso central, coração, etc)
<p>DENGUE COM SINAIS DE ALERTA</p> <p>Caso provável ou confirmado com alguma das seguintes alterações:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dor abdominal ● Vômitos persistentes ● Acúmulo de fluidos ● Sangramento de mucosas ● Letargia, debilidade ● Fígado aumentado de tamanho (> 2cm) ● Elevação do hematócrito e rápida diminuição das plaquetas

Fonte: OMS, 2009

2.7 IMUNIDADE E PATOGENIA

O VDEN, após ser inoculado através da picada do mosquito, faz uma primeira replicação em células musculares estriadas, lisas e fibroblastos, porém com tropismo pelas células fagocitárias que constituem os maiores sítios de replicação viral. Em seguida, inicia viremia disseminando-se por todo o organismo (FIGUEIREDO; FONSECA, 2005).

Após um período de incubação de 2 a 7 dias, surgem os sintomas gerais da dengue como febre e mal – estar, coincidindo com a viremia e relacionados com níveis séricos elevados de citocinas liberadas por macrófagos ao interagirem com LT *helper* ativados. Também se observa níveis séricos elevados de interleucina-2, CD-4 solúvel, interferon-gama, fator de necrose tumoral- alfa, interleucina-1 e fator ativador de plaquetas. A leucopenia,

nestes casos, também está relacionada aos níveis elevados de citocinas macrofágicas. As mialgias e a cefaléia retroorbitária decorrem da multiplicação viral no próprio tecido muscular e nos músculos óculo-motores, respectivamente. A febre do dengue é auto-limitada e o seu desaparecimento coincide com o surgimento de resposta imune vigorosa (FIGUEIREDO; FONSECA, 2005).

Existem dois padrões de resposta imunológica à infecção pelo VDEN: primária e secundária. A resposta primária ocorre em indivíduos que adquirem a doença pela primeira vez ou que não tinham sido vacinados contra febre amarela ou encefalite japonesa. Neste tipo de infecção os anticorpos são monoespecíficos e, embora casos graves possam ocorrer, as infecções primárias são freqüentemente assintomáticas ou oligossintomáticas (TORRES, 2005).

A resposta secundária é observada em indivíduos com infecção por dengue que já apresentaram uma infecção prévia por flavivírus. Pode resultar de imunidade prévia a algum sorotipo diferente do VDEN, que é o mais freqüente, ou por vacinação prévia contra outro flavivírus (AVILÉS, 2000). Nesse caso, os anticorpos heterotípicos preexistentes não conseguem neutralizar o antígeno, formando com as novas partículas virais complexos que se fixam e penetram na célula através dos receptores celulares. Este mecanismo facilitaria a infecção de maior quantidade de células em presença de anticorpos heterotípicos, fenômeno conhecido como imunoamplificação mediada por anticorpos que caracteriza a infecção secundária do dengue hemorrágico e estaria associada à SCD (TORRES, *op cit.*).

As formas graves da dengue resultam de um mecanismo patogênico complexo no qual interagem o vírus e a resposta imunológica do hospedeiro. Algumas hipóteses tentam explicar sua patogenia com elementos importantes para o estudo da dengue (TORRES, *op cit.*).

Para Rosen (1977), a virulência poderia variar de uma cepa infectante para outra, e os casos de choque seriam infecções excepcionais por cepas muito virulentas. Essa hipótese poderia explicar a evolução para os casos graves durante a infecção primária.

Hammon (1973) acreditava que a coexistência de mais de um vírus além do VDEN, provocaria um quadro clínico mais grave. Este fato não foi comprovado em estudos posteriores.

Para Pavri; Sheikh; Ghosh (1977) a associação entre infecção por dengue e uma infecção preexistente, com níveis elevados de IgE, era uma condição favorecedora de formas clínicas graves da doença. No entanto, não foram realizados estudos necessários para demonstrar essa possibilidade patogênica.

A hipótese mais aceita é a da infecção seqüencial proposta por Halstead (1970) e também conhecida como teoria do “enhancement”, ou exacerbação da resposta imune que preconiza uma associação entre infecções secundárias e o surgimento de FHD/SCD.

Kourí et al. (1986), após estudar a epidemia de Cuba em 1981, propõe a hipótese integral, na qual reconhecem o valor do critério de Rosen quanto à importância da virulência da cepa, e o de Halstead, quanto à importância dos anticorpos preexistentes, porém, seria necessária a coexistência de fatores epidemiológicos, virais e do hospedeiro.

Entre os fatores epidemiológicos estão a população suscetível, a densidade do vetor e o intervalo de tempo entre duas infecções. Os fatores virais incluem a sequência dos vírus infectantes, a alta circulação do vírus e a virulência da cepa circulante. Os fatores de risco relacionados ao hospedeiro são: infecção secundária, idade, sexo, etnia, presença de enfermidades crônicas e estado nutricional (KOURÍ, *op cit.*).

3 JUSTIFICATIVA

Os fatores condicionantes da expansão da dengue no Brasil referem-se, em grande parte, ao modelo de crescimento econômico vigente no país, caracterizado pelo crescimento desordenado dos centros urbanos. O Brasil concentra mais de 80% da população na área urbana, com importantes lacunas no setor de infraestrutura, tais como dificuldades para garantir o abastecimento regular de água, a coleta e o destino adequado dos resíduos sólidos. Outros fatores, como a acelerada expansão da indústria de materiais não biodegradáveis, além de condições climáticas favoráveis, agravadas pelo aquecimento global, conduzem a um cenário que impede, em curto prazo, a proposição de ações visando à erradicação do vetor transmissor (BRASIL, 2009).

O dengue vem causando epidemias de magnitudes diferentes nas últimas décadas, e está presente em quase todos os Estados do Brasil com circulação de quatro diferentes sorotipos, a partir da introdução no país do VDEN-4 em janeiro de 2011. A Região Norte registrou 416.847 casos da doença no período de 1991 a 2009 com 47 óbitos por FHD apenas no Estado do Pará (BRASIL, 2011).

O atual quadro epidemiológico do país aponta para o aumento das formas graves da doença, a vulnerabilidade de ocorrências de epidemias e o deslocamento de casos na faixa etária mais jovem, assumindo um padrão semelhante ao que ocorre no Sudeste Asiático (BRASIL, *op cit.*).

Dessa forma, em virtude da escassez de estudos voltados para a faixa etária pediátrica, torna-se relevante conhecer melhor as características clínicas e epidemiológicas dos casos de dengue em crianças, bem como sua distribuição espacial no Estado do Pará, buscando relacionar fatores clínicos, laboratoriais e sociais com a evolução dos pacientes para a cura ou para o óbito.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil demográfico e as formas clínicas da dengue apresentadas pelas crianças residentes no Estado do Pará internadas em um hospital de referência da Amazônia no período de 2009 a 2011.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a distribuição das formas clínicas por município do Estado do Pará e entre os bairros de Belém;
- Relacionar o período do início dos sintomas e a data de internação com a evolução do caso;
- Avaliar os parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados à gravidade da doença.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, analítico, transversal, retrospectivo, com abordagem quantitativa, onde foram avaliadas as características demográficas, laboratoriais e formas clínicas dos casos de dengue em crianças internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto, na cidade de Belém/PA, no período de janeiro de 2009 a junho de 2011.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi constituída exclusivamente de crianças (n=154) internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), com diagnóstico de dengue no período de janeiro de 2009 a junho de 2011.

O HUJBB é um hospital geral de nível terciário que pertence à Universidade Federal do Pará. É referência regional em pneumologia, cirurgia, endocrinologia e referência nacional em doenças infecto-parasitárias, prestando assistência à saúde da população por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).

Participaram deste estudo todas as crianças, menores de 12 anos, independente do sexo, internadas no HUJBB com diagnóstico de dengue através de confirmação laboratorial ou clínico – epidemiológica, residentes no Estado do Pará. Foram excluídas da pesquisa todas as crianças residentes em outros Estados.

5.3 COLETA DOS DADOS

A coleta dos dados foi realizada por meio de um formulário elaborado pela pesquisadora (Anexo 1), contendo tópicos relacionados às características demográficas e formas clínicas da dengue a partir da análise de prontuários no Departamento de Arquivo Médico Estatístico (DAME) do HUJBB.

Foram selecionadas as seguintes variáveis para análise de acordo com os objetivos:

- **Demográficas:** sexo, idade, procedência da residência;
- **Clínicas:** sinais e sintomas, evolução para cura ou óbito, classificação do caso de acordo com os critérios do Ministério da Saúde;
- **Laboratoriais:** hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de enzimas hepáticas.

5.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações analisadas foram armazenadas em um banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007.

Para caracterização demográfica e das formas clínicas apresentadas por crianças internadas com dengue foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas por mediana e desvio interquartilico, pois não apresentaram distribuição gaussiana. A parte inferencial foi desenvolvida por testes de hipótese e estimação de parâmetros. O teste do Qui- quadrado foi aplicado para avaliar a distribuição dos casos conforme idade e sexo. Para identificar as manifestações clínicas foi calculado o Intervalo de Confiança (IC) de 95%. Para estimar o tempo decorrido entre o início dos sintomas até a data de internação foi aplicado o teste de normalidade de D'Agostino-Pearson. Para correlacionar o tempo decorrido (entre início dos sintomas e a data de internação) com as alterações hematológicas e com as enzimas hepáticas foi aplicada a Correlação Linear de Pearson. Para determinar os indicadores limítrofes das variáveis hematológicas (Hematócrito, Plaquetas) para distinção entre dengue clássica e as outras formas mais graves da doença foi aplicada a ANOVA de Kruskal-Wallis. O nível alfa de 0.05 (5%) foi previamente fixado para rejeição da hipótese nula. Todo o processamento estatístico foi realizado no software BioEstat versão 5.3.

5.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi realizada após análise e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, conforme as normas da Resolução N° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos (CNS).

6 RESULTADOS

6.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DA DENGUE EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HUIBB NO PERÍODO DE 2009-2011

A distribuição da origem dos pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, mostrou que 65 pacientes (42.2%) foram procedentes de Belém e 89 pacientes (57.6%) foram procedentes de outras cidades do Pará. Entre os pacientes residentes em Belém, a pesquisa mostrou que os bairros ou distritos mais frequentes foram: distrito de Icoaraci (16.9%), Bengui (13.8%) e Guamá (12.3%).

Tabela 1 - Pacientes internados com dengue, procedentes de Belém, com idade entre zero e 12 anos

Bairro/Distrito de Procedência	n	%
Distrito de Icoaraci	11	16.9
Bengui	9	13.8
Guamá	8	12.3
Pedreira	7	10.8
Sacramenta	6	9.2
Jurunas	4	6.2
Montese	3	4.6
Distrito de Outeiro	2	3.1
Barreiro	1	1.5
Cabanagem	1	1.5
Condor	1	1.5
Jaderlândia	1	1.5
Mangueirão	1	1.5
Marambaia	1	1.5
Marco	1	1.5
Distrito de Mosqueiro	1	1.5
Nazaré	1	1.5
Parque Verde	1	1.5
Sideral	1	1.5
Souza	1	1.5
Tapanã	1	1.5
Tenoné	1	1.5
Val de Cães	1	1.5
Total	65	100.0

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A distribuição da cidade de origem dos pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, residentes no interior do Pará, mostrou que as cidades mais frequentes foram: Castanhal (21.3%) e Ananindeua (16.9%).

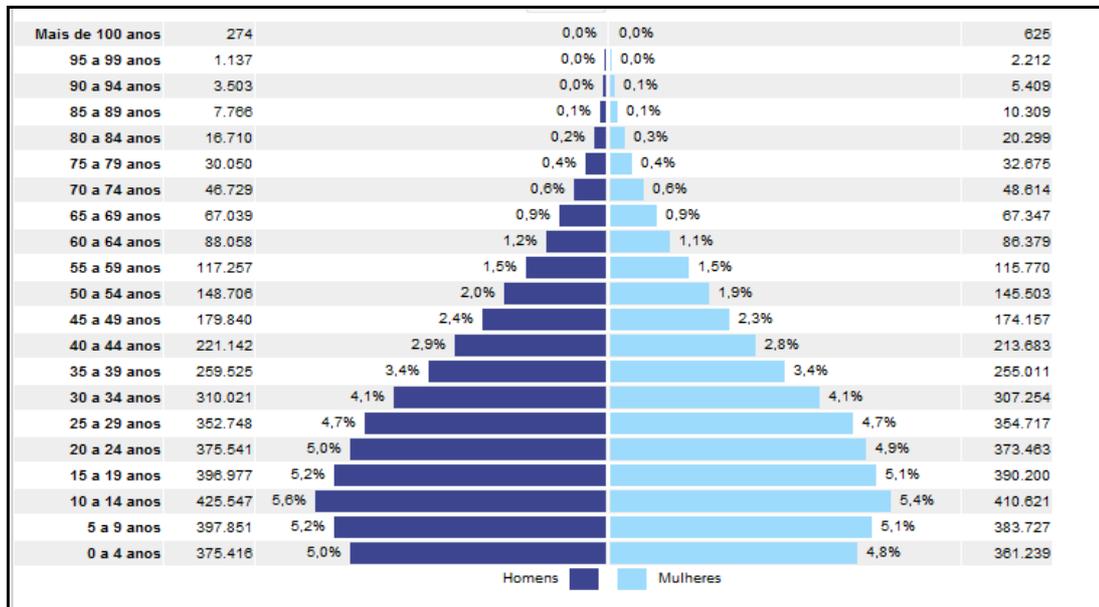
Tabela 2 - Pacientes internados com dengue, de acordo com o Município de procedência, com idade entre zero e 12 anos.

Município de Procedência	n	%
Castanhal	19	21.3
Ananindeua	15	16.9
Curuçá	6	6.7
Barcarena	5	5.6
Bragança	4	4.5
Tailândia	4	4.5
Cametá	3	3.4
Concórdia do Pará	3	3.4
Mãe do Rio	3	3.4
Paragominas	3	3.4
Salinópolis	3	3.4
Marapanim	2	2.2
Marituba	2	2.2
Parauapebas	2	2.2
Ponta de Pedras	2	2.2
Abaetetuba	1	1.1
Acará	1	1.1
Augusto Corrêa	1	1.1
Aurora do Pará	1	1.1
Capanema	1	1.1
Curionópolis	1	1.1
Igarapé Miri	1	1.1
Primavera	1	1.1
Santa Maria do Pará	1	1.1
Ulianópolis	1	1.1
Vigia	1	1.1
Total geral	68	100.0

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Conforme estimativas extraídas do Censo 2010, no qual a população foi originalmente dividida pelo IBGE em faixas etárias, estima-se que 25.6% da população do Estado do Pará pertença a faixa de Zero a 14 anos de idade (Figura 4).

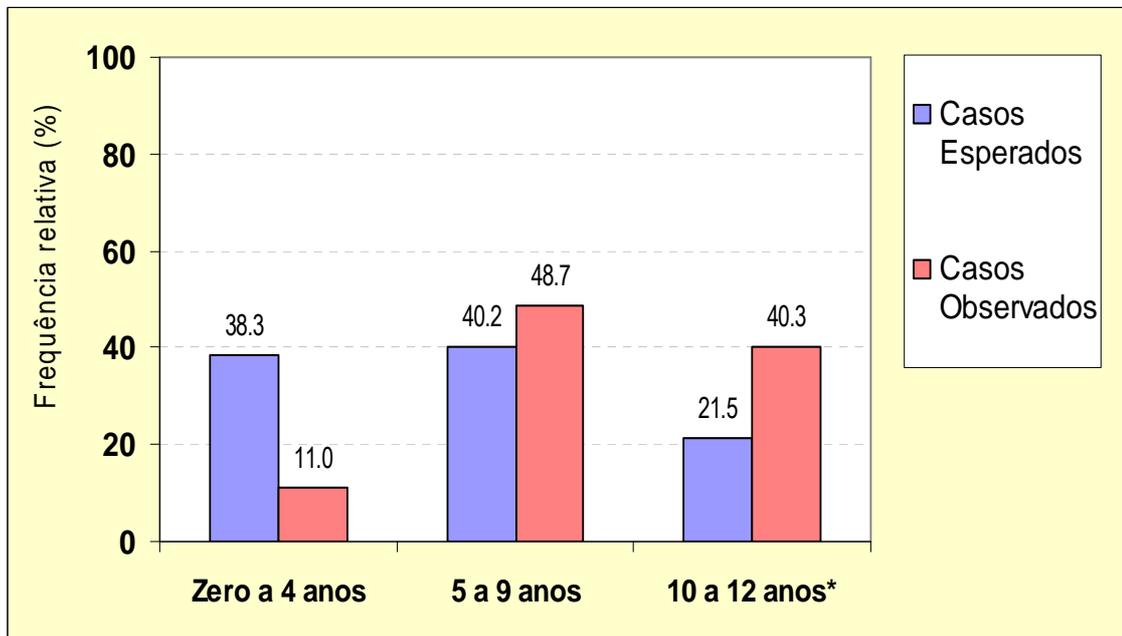
Figura 4 - Distribuição da população residente no Estado do Pará, conforme idade e gênero



Fonte: IBGE, 2010

Neste estudo foram enfatizadas as características demográficas e clínicas de pacientes internados com dengue, cuja idade não excedesse 12 anos. Com base na distribuição da população do Estado do Pará foram estimados os percentuais de indivíduos esperados para cada faixa etária: de Zero a 4 anos (38.3%), de 5 a 9 anos (40.2%) e 10 a 12 anos (21.5%). A comparação entre a quantidade de casos observados em pacientes internados com dengue e do número de indivíduos esperados por faixa etária foi realizada pelo Teste do Qui-quadrado (AYRES, 2007), o qual resultou no p-valor $<0.0001^*$ (altamente significativo), e posteriormente, através da comparação das proporções, verificando-se que na faixa etária de 10 a 12 anos (esperado 21.5% e observado 40.3%) ocorreu, proporcionalmente, a maior quantidade de casos (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição dos casos observados de pacientes internados com dengue e do número de indivíduos esperados por faixa etária, com idade entre zero e 12 anos.



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A distribuição dos casos de internação por dengue em crianças de zero a 12 anos conforme o gênero (Tabela 3) mostrou que não houve real diferença entre os gêneros masculino (81 casos) e feminino (73 casos).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme o gênero Masculino (n=81) e Feminino (n=73)

	Masculino		Feminino		Geral	
	n	%	N	%	n	%
Zero a 4 anos	9	11.1	8	11.0	17	11.0
5 a 9 anos	38	46.9	37	50.7	75	48.7
10 a 12 anos	34	42.0	28	38.4	62	40.3
Total	81	100	73	100	154	100

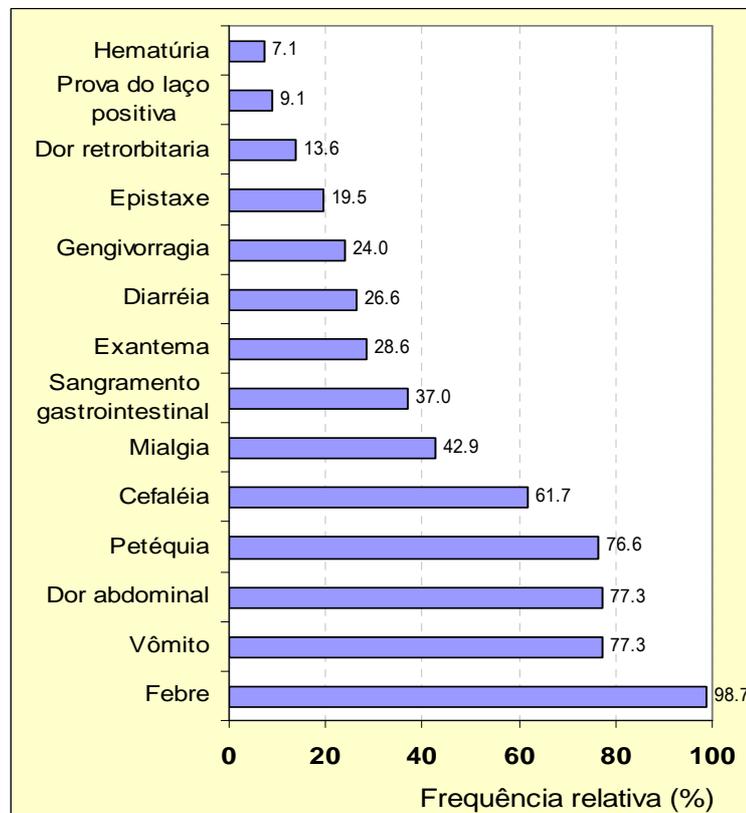
p-valor = 0.8879, GL = 2

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

6.2 ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA DENGUE EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HUIBB NO PERÍODO DE 2009-2011

Entre os pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, as manifestações clínicas mais frequentes foram Febre (98.7%), Vômitos (77.3%) e Dor abdominal (77.3%). A manifestação hemorrágica mais frequente foram as Petéquias (76.6%).

Figura 6 - Frequência de manifestações clínicas apresentadas por pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A análise da quantidade de sinais e sintomas apresentados pelos pacientes revela uma distribuição gaussiana (p -valor = 0.4713, compatível com a curva normal) caracterizada pela presença em média de cinco sintomas com desvio padrão igual a 1. No presente estudo, 68.7% dos pacientes internados apresentaram entre 4 e 6 sintomas (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição da quantidade de sinais e sintomas em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos.

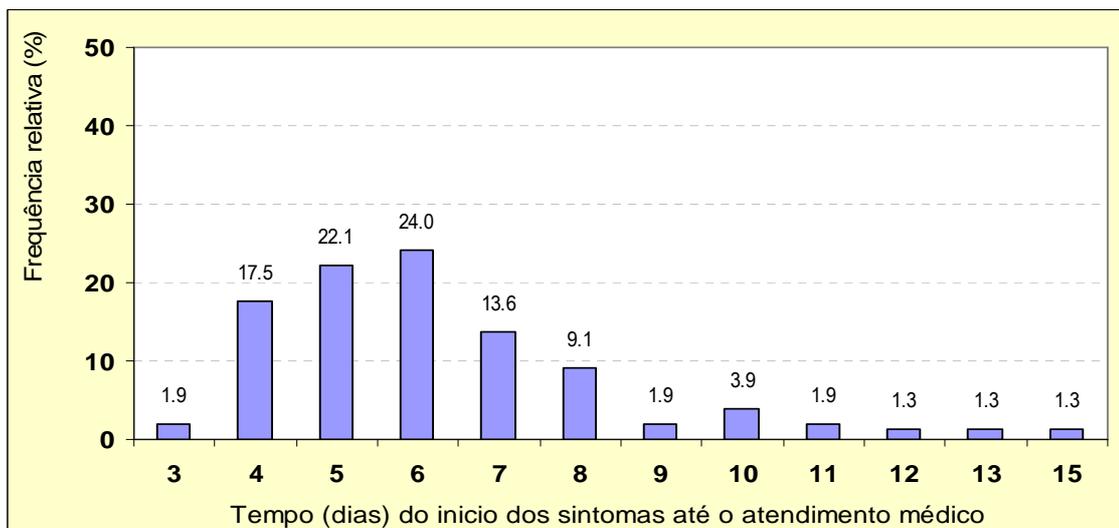
Número de Sintomas	n	%
0 ou 1	0	0.0
2	4	2.6
3	17	11.0
4	31	20.1
5	41	26.6
6	34	22.1
7	19	12.3
8	5	3.2
9	2	1.3
10 a 14	1	0.6
Total	154	100.0

p-valor =0.4713, teste de D'Agostino-Pearson

Fonte: Pesquisa de Campo, 2009-2011

A análise do tempo decorrido entre o início dos sintomas até a data de internação hospitalar revela uma distribuição assimétrica (p-valor <0.0001*, curva assimétrica). A principal característica dessa amostra é que somente 5 a 7 dias (desvio interquartilico) após o início dos sintomas é que 63.6% dos pacientes tiveram acesso a internação em hospital de referência (Figura 7).

Figura 7 - Distribuição do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento médico em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Os valores do hematócrito e plaquetas não apresentaram distribuição normal, portanto serão caracterizados pela mediana. A evolução dos valores do hematócrito mostrou significativa redução dos níveis observados na admissão hospitalar (38%) para os níveis observados na alta hospitalar (33.6%). A redução do hematócrito apresentou grande variação, pois alguns pacientes apresentaram até aumento de 23.4%. Entretanto, a mediana 2.1 indica que a tendência é ocorrer uma redução, visto que o p-valor <0.0001* é altamente significante (Tabela 5).

A evolução dos valores de plaquetas mostrou significativo aumento dos níveis observados na admissão hospitalar (37.000mm³) para os níveis observados na alta hospitalar (214.500 mm³). O número de plaquetas apresentou significativo aumento (p-valor <0.0001*) de 164 unidades na alta do paciente em relação ao momento da internação (Tabela 5).

Tabela 5 - Tempo decorrido (dias) entre o início dos sintomas, a data de internação e as variáveis hematológicas (Hematócrito e Plaquetas)

	----- Hematócrito (%) -----			----- Plaquetas (mm ³) -----		
	Admissão	Alta	Redução	Admissão	Alta	Aumento
Mínimo	15.0	25.1	-23.4	7.0	38.0	-64.0
Máximo	52.8	42.0	20.6	302.0	596.0	513.0
Mediana	38.0	35.7	2.1	37.0	214.5	164.0
Primeiro Quartil (25%)	35.4	33.6	-0.6	25.0	150.3	103.8
Terceiro Quartil (75%)	41.9	38.2	5.6	57.5	320.3	250.5
p-valor (normalidade)	0.0017*	0.3611*	< 0.0001*	< 0.0001*	0.0211*	0.0471*
p-valor (antes-depois)	<0.0001**			<0.0001**		

* teste de normalidade de D'Agostino-Pearson

** teste de Wilcoxon para amostras pareadas

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A avaliação da associação linear entre o tempo decorrido até a internação (dias) e as variáveis hematológicas (Hematócrito e Plaquetas) mostrou que houve resultado estatisticamente significativo (p-valor = 0.0001*) para uma fraca correlação positiva (r = 0.3107) entre o Tempo até a internação com o número de plaquetas no momento da admissão (Tabela 6 e Figura 8).

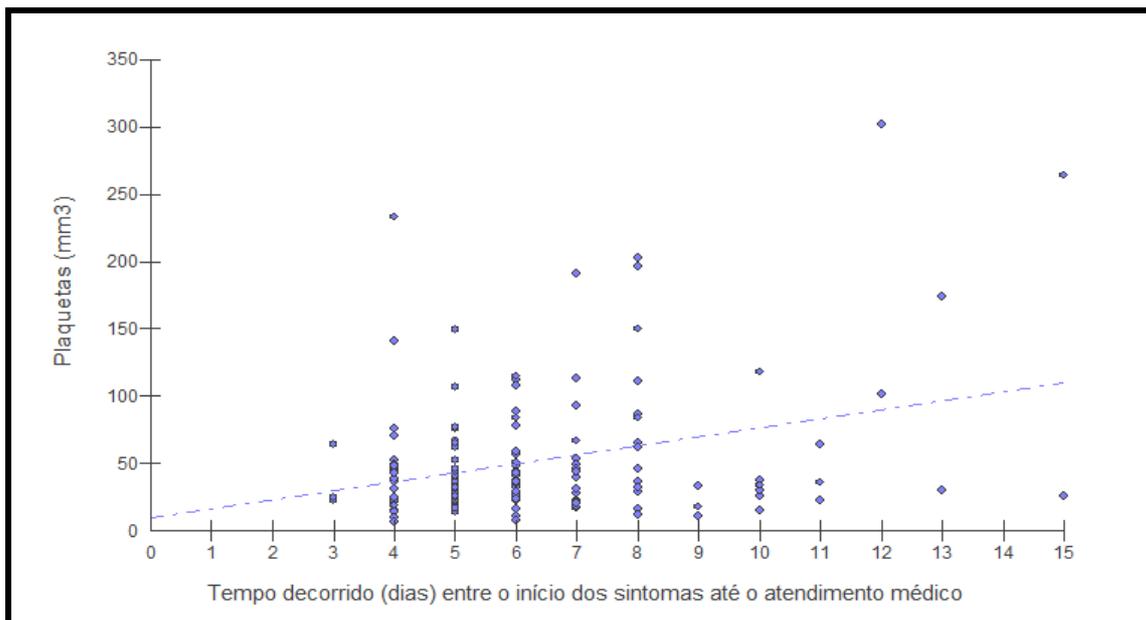
Tabela 6 - Correlação entre o Tempo decorrido (dias) entre o início dos sintomas, a data da internação e as variáveis hematológicas (Hematócrito e Plaquetas)

Dados da Correlação	----- Hematócrito (%) -----			----- Plaquetas (mm ³) -----		
	Admissão	Alta	Redução	Admissão	Alta	Aumento
Coefficiente de Correlação	-0.0546	0.0266	-0.0716	0.3107	0.0592	-0.0611
IC 95%	-0.21 a 0.11	-0.13 a 0.19	-0.23 a 0.09	0.16 a 0.45	-0.10 a 0.22	-0.22 a 0.10
p-valor	0.5044	0.7448	0.3812	0.0001*	0.4688	0.4547

* Correlação Linear de Pearson

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Figura 8 - Diagrama de dispersão do Tempo decorrido (dias) entre o início dos sintomas, o atendimento médico e os valores das Plaquetas no momento da internação, em pacientes com dengue, com idade entre zero e 12 anos.



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Os pacientes com dengue, com idade entre zero e 12 anos, apresentaram caracteristicamente as enzimas hepáticas nos seguintes níveis: AST (mediana 137 U/L) e ALT (mediana 76 U/L) (Tabela 7).

Tabela 7 - Enzimas AST (U/L) e ALT (U/L) em pacientes com dengue, com idade entre zero e 12 anos

	AST (U/L)	ALT (U/L)
Mínimo	4.0	2.0
Máximo	5550.0	2100.0
Mediana	137.0	76.0
Primeiro Quartil (25%)	90.0	39.0
Terceiro Quartil (75%)	231.0	153.0
p-valor (normalidade)	< 0.0001*	< 0.0001*

* Teste de Normalidade de D'Agostino-Pearson

Fonte: Pesquisa de Campo, 2009-2011

A avaliação da associação linear entre o Tempo até o atendimento médico (dias) e as enzimas hepáticas (AST e ALT) mostrou que não houve resultado significativo: AST (p-valor = 0.2820) e ALT (p-valor = 0.1848), portanto, rejeita-se a hipótese da associação entre essas variáveis (Tabela 8).

Tabela 8 - Correlação entre o Tempo decorrido (dias) entre o início dos sintomas e os valores das enzimas hepáticas (AST e ALT), em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos

Dados da Correlação	AST (U/L)	ALT (U/L)
Coefficiente de Correlação	-0.0947	-0.1166
IC 95%	-0.26 a 0.08	-0.28 a 0.06
p – valor	0.2820	0.1848

* Teste: Correlação Linear de Pearson.

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Para realizar a distinção entre dengue clássica e as formas graves da doença foram adotados métodos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais específicos (sorologia / isolamento viral).

Quadro 4 - Critérios de diagnóstico das formas clínicas de dengue nos pacientes internados (n=154) com idade até 12 anos

	n	%
Critério de Confirmação		
Clínico	19	12.3
Laboratorial Específico	135	87.7
Resultado RX Tórax		
Normal	91	59.1
Derrame Pleural	54	35.1
Pneumonia	1	0.6
Não realizado	8	5.2
Resultado Ultrassom		
Normal	31	20.1
Ascite	43	27.9
Hepatomegalia	3	1.9
Hepatomegalia e Ascite	1	0.7
Não realizado	76	49.4
Evolução		
Cura	152	98.7
Óbito	2	1.3

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A avaliação do tempo de demora até o atendimento como fator de distinção entre dengue clássica e as outras formas mais graves da doença resultou no p-valor = 0.6891 (não significante), logo, não existe real associação entre esses fatores (Tabela 9).

Tabela 9 - Tempo de demora (dias) até a internação de pacientes com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença - D: Dengue Clássica; DC: Dengue com Complicações; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue ; SCD: Síndrome do Choque da Dengue

	D(n=17)	DC(n=55)	FHD(n=56)	SCD(n=3)
Mínimo	3.0	3.0	4.0	4.0
Máximo	12.0	15.0	15.0	6.0
Mediana	6.0	6.0	6.0	5.0
Primeiro Quartil (25%)	5.0	5.0	5.0	4.5
Terceiro Quartil (75%)	7.0	7.0	7.0	5.5

p-valor =0.6891, Kruskal-Wallis.

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A avaliação da enzima AST como fator de distinção entre dengue clássica e as formas graves da doença resultou no p-valor = 0.9695 (não significativa), logo, não existe real associação entre esses fatores (Tabela 10).

Tabela 10 - Enzima AST em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença - D: Dengue Clássica; DC: Dengue com Complicações; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue; SCD: Síndrome do Choque da Dengue.

	D(n=17)	DC(n=55)	FHD(n=56)	SCD(n=3)
Mínimo	25.0	30.0	4.0	80.0
Máximo	5550.0	1049.0	871.0	3597.0
Mediana	148.0	120.0	139.0	81.0
Primeiro Quartil (25%)	90.0	89.0	95.5	80.5
Terceiro Quartil (75%)	204.0	243.5	229.0	1839.0

p-valor =0.9695, Kruskal-Wallis

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A avaliação da enzima ALT como fator de distinção entre dengue clássica e as formas graves da doença resultou no p-valor = 0.4050 (não significativa), logo, não existe real associação entre esses fatores (Tabela 11).

Tabela 11 - Enzima ALT em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença – D: Dengue Clássica; DC: Dengue com Complicações; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue; SCD: Síndrome do Choque da Dengue.

	D(n=17)	DC(n=55)	FHD(n=56)	SCD(n=3)
Mínimo	19.0	15.0	2.0	25.0
Máximo	2100.0	841.0	689.0	1102.0
Mediana	108.0	76.0	70.5	32.0
Primeiro Quartil (25%)	53.0	47.5	33.0	28.5
Terceiro Quartil (75%)	166.0	173.0	122.0	567.0

p-valor =0.4050, Kruskal-Wallis

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A avaliação do Hematócrito (%) como fator de distinção entre dengue clássica e as outras formas graves da doença resultou no p-valor =0.0032* (altamente significativa). Pelo Pós-teste de Dunn, foram encontradas diferenças significantes entre a FHD (40%) e as demais formas clínicas: D (26%), DC (27%) e SCD (24%) (Tabela 12 e Figura 9).

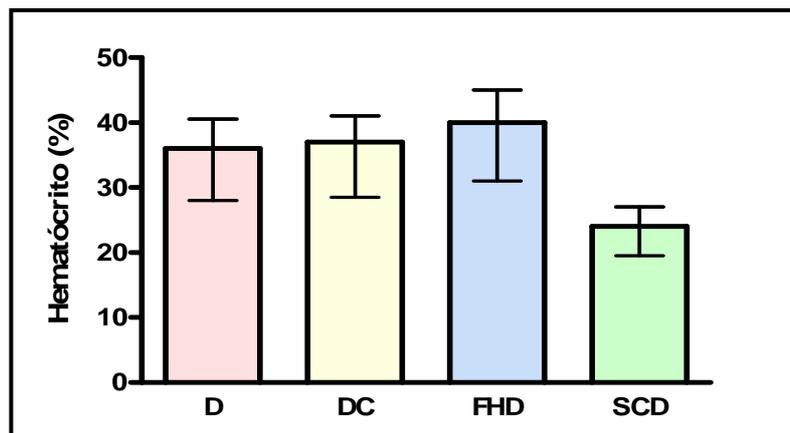
Tabela 12 - Hematócrito (%) em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença – D: Dengue Clássica; DC: Dengue com Complicações; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue; SCD: Síndrome do Choque da Dengue.

	D(n=17)	DC(n=55)	FHD(n=56)	SCD(n=3)
Mínimo	26.0	15.0	23.0	23.0
Máximo	53.0	48.0	52.0	47.0
Mediana	26.0	27.0	40.0	24.0
Primeiro Quartil (25%)	34.0	34.0	36.0	23.5
Terceiro Quartil (75%)	38.0	41.0	44.0	35.5

p-valor =0.0032*, Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Figura 9 - Mediana e desvio interquartílico do Hematócrito (%) em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença – D: Dengue Clássica, (n=17); DC: Dengue com Complicações (n=55); FHD: Febre Hemorrágica da Dengue, (n=56); SCD: Síndrome do Choque da Dengue, (n=3)



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

A avaliação da contagem de Plaquetas (mm^3) como fator de distinção entre dengue clássica e as formas graves da doença resultou no p-valor $<0.0001^*$ (altamente significativa), portanto, nesse estudo, a contagem de plaquetas foi capaz de distinguir a Dengue Clássica ($115.000 \text{ plaquetas}/\text{mm}^3$) das demais formas da doença: Dengue com Complicações ($37.000 \text{ plaquetas}/\text{mm}^3$), Febre Hemorrágica do Dengue ($30.000 \text{ plaquetas}/\text{mm}^3$) e Síndrome do Choque do Dengue ($27.000 \text{ plaquetas}/\text{mm}^3$) (Tabela 13 e Figura 10).

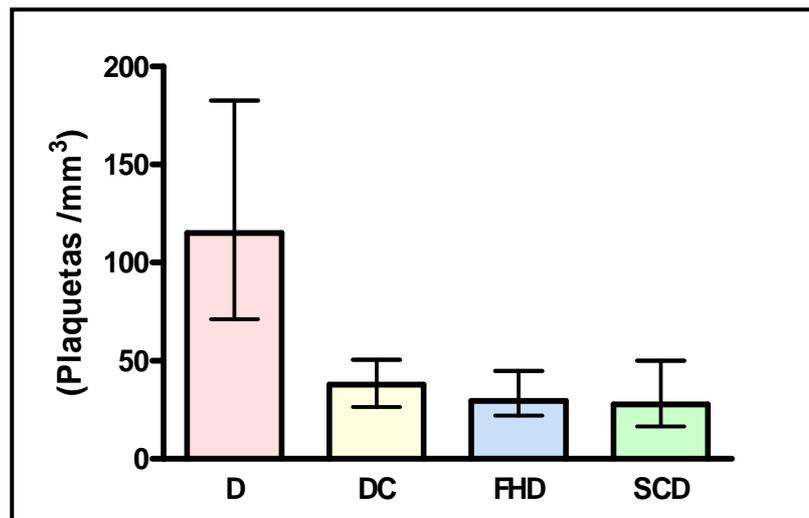
Tabela 13 - Contagem de Plaquetas (mm^3) em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença – D: Dengue Clássica; DC: Dengue com Complicações; FHD: Febre Hemorrágica da Dengue; SCD: Síndrome do Choque da Dengue.

	D(n=17)	DC(n=55)	FHD(n=56)	SCD(n=3)
Mínimo	25.0	12.0	7.0	25.0
Máximo	302.0	233.0	107.0	49.0
Mediana	115.0	37.0	30.0	27.0
Primeiro Quartil (25%)	77.0	26.3	22.0	26.0
Terceiro Quartil (75%)	174.0	49.5	44.3	38.0

p-valor <0.0001*, Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn.

Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

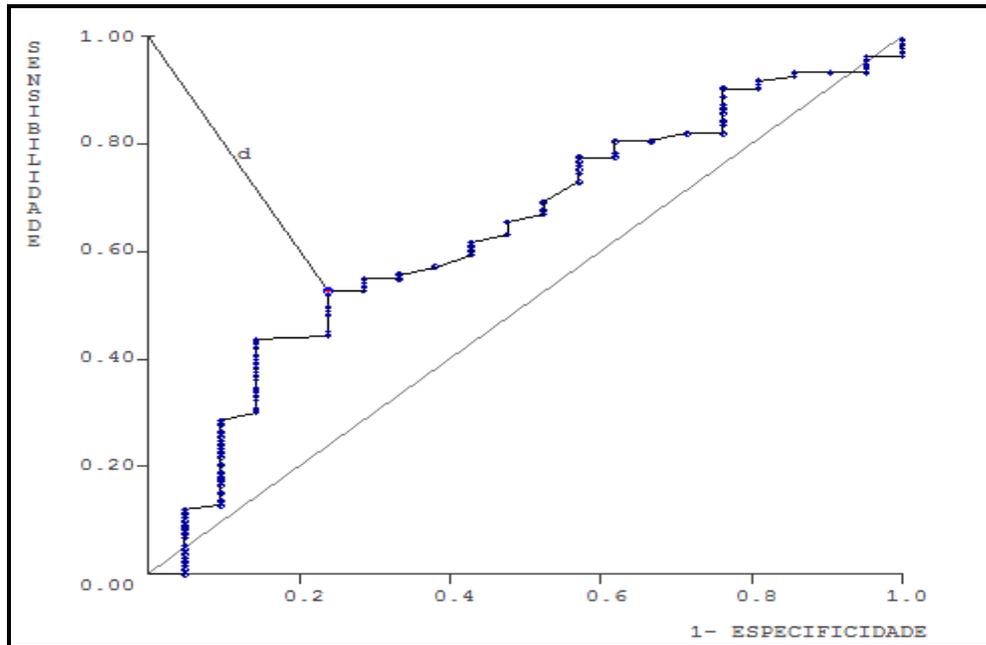
Figura 10 - Mediana e desvio interquartílico da contagem de Plaquetas (mm^3) em pacientes internados com dengue, com idade entre zero e 12 anos, conforme a forma clínica da doença - D: Dengue Clássica, (n=17); DC: Dengue com Complicações (n=55); FHD: Febre Hemorrágica da Dengue, (n=56); SCD: Síndrome do Choque da Dengue, (n=3)



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Com base no percentual do Hematócrito podemos ter um critério inicial para distinção da Dengue Clássica e as formas graves da doença. Esse marcador apresentou 52.6% de sensibilidade e 76.2% de especificidade e o ponto de corte foi 38.3% (Figura 11).

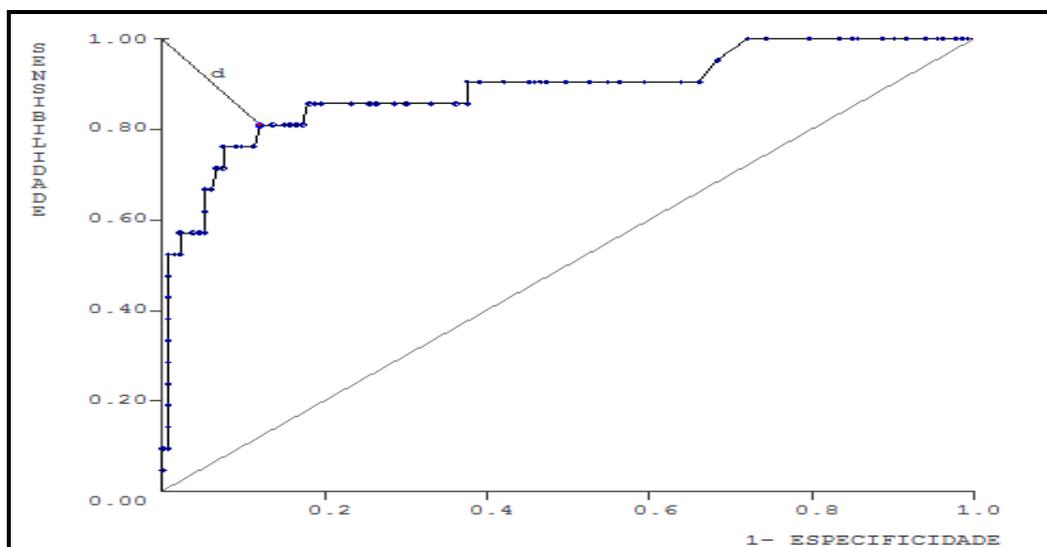
Figura 11 - Curva ROC do Hematócrito como marcador da gravidade da dengue



Fonte: Pesquisa de campo, 2009-2011

Com base na contagem de plaquetas (por mm^3) também é possível ter um critério para distinção da Dengue Clássica em relação às outras formas mais graves da doença. Esse marcador apresentou 81% de sensibilidade e 88% de especificidade e o ponto de corte foi 65 mil plaquetas por mm^3 (Figura 12).

Figura 12 - Curva ROC das Plaquetas como marcador da gravidade da dengue



Fonte: Pesquisa de campo, 2011

7 DISCUSSÃO

O atual cenário epidemiológico do país indica a elevação das formas graves de dengue na faixa etária pediátrica (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Entretanto, estudos descritivos de casos da doença em crianças, que fazem referência às características clínicas e epidemiológicas, são pouco frequentes.

Neste estudo, utilizou-se uma metodologia que permitisse uma busca retrospectiva, através da análise de 154 prontuários de crianças internadas com dengue no período de 2009 a 2011, no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

A pesquisa foi fundamentada no fato deste hospital ser referência terciária no tratamento de doenças infecciosas no Estado do Pará, recebendo os casos graves de dengue em função da qualidade na assistência prestada. Dessa forma, o serviço prestado pelo hospital é importante e os pacientes atendidos constituem-se em amostra regional.

Nesta investigação foram enfatizadas as características demográficas e clínicas de pacientes internados com dengue, cuja idade não excedesse 12 anos. A análise dos casos segundo faixa etária evidenciou maior prevalência de dengue na faixa etária de 5 a 12 anos (89%).

A tendência ao aumento do percentual de Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue em crianças foi observada por Rocha e Tauil, em Manaus em 2006 e 2007. Esse deslocamento dos casos de dengue para faixas etárias mais jovens também assinala a gravidade da situação, visto que, com a ocorrência de repetidas epidemias e circulação dos quatro sorotipos a partir de 2010, as chances de infecções secundárias e, portanto, a ocorrência de casos severos em crianças aumentou, sugerindo uma tendência para um comportamento semelhante ao observado no Sudeste Asiático, após anos de intensa circulação dos vírus causadores da doença (GUZMAN, 2004).

Nesse estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros, apesar de que no gênero masculino a dengue ter sido mais frequente do que no gênero feminino. No que se refere à procedência, a maioria dos casos confirmados de dengue foram procedentes de municípios do interior Estado do Pará (57.6%), sendo Castanhal a cidade de origem de 21.3% das crianças internadas no período estudado. O município de Belém, com cerca de 20% da população do Estado, é centro de referência para os casos graves especialmente da área periurbana e metropolitana que não dispõem de infra-estrutura sanitária adequada e de atenção terciária. Sessenta e cinco pacientes (42.2%) foram

procedentes de Belém, do distrito de Icoaraci (16.9%) e dos bairros de Bengui (13.8%) e Guamá (12.3%).

A febre foi o sinal mais frequentemente encontrado, tal como têm relatado outros pesquisadores (TORRES, 2005). Apresentou-se em 98.7% dos internados, no entanto, certamente, esteve presente na totalidade, pois às vezes tiveram-na no período que precedeu à hospitalização. O exantema foi o sinal mais frequente nas crianças hospitalizadas com dengue, durante o surto epidêmico de 1997, em Cuba (SHENG et al., 2007). Nesta investigação, o exantema esteve presente em apenas 28.6% dos pacientes internados.

A análise da quantidade de sinais e sintomas apresentados pelos pacientes no presente estudo revela uma distribuição gaussiana (p -valor = 0.4713, compatível com a curva normal), caracterizada pela presença em média de cinco sintomas com desvio padrão igual a 1. Nesta casuística, 68.7% dos pacientes internados apresentaram entre quatro e seis sintomas.

Petéquia foi a manifestação hemorrágica referida como mais frequente neste estudo (76.6%). Resultado semelhante foi observado no Rio de Janeiro (51.6%) em 2001-2002 (PASSOS, 2004) e Colômbia (75%) (SALGADO, 2007). Resultado diferente foi encontrado em estudo de Porto Rico em 1994-1995 (49.1%) no qual hematúria microscópica foi a manifestação hemorrágica mais encontrada.

A prova do laço representa a fragilidade capilar e deve ser realizada, obrigatoriamente, em todo paciente com suspeita de dengue que não apresente sangramento espontâneo. É importante para a triagem dos casos suspeitos, pois pode ser a única manifestação hemorrágica da FHD grau I (BRASIL, 2011). Nesse estudo, a prova do laço foi positiva em apenas 9.1% dos casos. Resultado semelhante foi encontrado no estudo prospectivo com 304 crianças diagnosticadas como FHD, realizado na Índia, no qual a positividade da prova do laço esteve presente em apenas 25.5% dos casos.

Os sintomas e sinais de alerta ou gravidade para FHD mais frequentes neste estudo foram dor abdominal e vômitos, ambos presentes em 77.3% dos pacientes. Segundo Torres, a dor abdominal localizada no epigástrio ou ao nível do rebordo costal direito, ou difusa em todo abdome, pode estar presente desde a etapa febril, porém se torna intensa e persistente durante o período da defervescência, sendo considerada sinal premonitório do choque. Estudo em Bangladesh não cita dor abdominal como sinal de gravidade (RAHMAN, 2002) e, na Índia, Kabra (1999), refere dor abdominal em 50% dos casos de FHD em crianças.

A infecção pelo vírus da dengue pode também determinar alterações na função hepática, mesmo na ausência de sinais clínicos de insuficiência hepática, com um quadro difuso de hepatite (ANAND, 2000).

No presente estudo, as crianças internadas com dengue apresentaram caracteristicamente as enzimas hepáticas nos seguintes níveis: AST (mediana 137U/L) e ALT (mediana 76U/L). A elevação da AST foi mais frequente, atingindo níveis muito elevados em alguns casos, o que reforça a importância do comprometimento hepático na doença (GLUBER, 1998). No entanto, não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis da enzima AST e as formas clínicas da doença. Já em um trabalho conduzido por Kalayanarooj (1997), na Tailândia, a dosagem normal da enzima hepática AST foi um forte fator preditor para excluir FHD.

A hemoconcentração pode ser avaliada pelo aumento de 20% no valor basal na admissão do hematócrito ou decréscimo do mesmo valor após hidratação venosa, ou pela presença de derrames cavitários (pleural, ascítico ou pericárdico) e também pela hipoalbuminemia abaixo de 3g/dl (BRITO, 2007).

A medida do hematócrito é o parâmetro mais utilizado pela maior disponibilidade nos serviços de saúde além da fácil execução e resultado rápido, permitindo detectar e acompanhar a evolução da hemoconcentração e prevenir o choque. Neste estudo, o hematócrito variou de 15% a 52,8%, com mediana de 38% na admissão e 33,6% na alta hospitalar e foi considerado altamente significativo como fator de distinção entre Dengue Clássica e as outras formas mais graves da doença.

Na presente casuística, a mediana dos valores de plaquetas observados na admissão foram 37.000 mm^3 e na alta hospitalar, 214.500 mm^3 . Um aspecto importante a ressaltar foi a presença de plaquetopenia e manifestações hemorrágicas leves em pacientes com Dengue Clássica. Outros estudos confirmaram a ocorrência de plaquetopenia em 35 a 50% dos pacientes com Dengue Clássica (GEORGE; LUM, 1997).

Neste estudo, a avaliação da contagem de plaquetas como fator de distinção entre a Dengue Clássica e as formas graves da doença resultou no p-valor < 0.0001 , sendo capaz de distinguir a Dengue Clássica (115.000 plaquetas/ mm^3) das demais formas da doença: Dengue com Complicações (37.000 plaquetas/ mm^3), FHD (30.000 plaquetas/ mm^3) e SCD (27.000 plaquetas/ mm^3).

A ultrassonografia (US), embora inespecífica, é importante para identificar de forma precoce a presença de líquido livre em cavidade ou derrame pleural, auxiliando no diagnóstico dos casos leves e graves de FHD (OLIVEIRA, 2010). Neste estudo, a ascite foi identificada em 27.9% dos casos e, em 49.4% dos casos, a US não foi realizada. A radiografia do tórax revelou a presença de derrame pleural em 35.1% dos casos de FHD.

No que se refere ao tempo decorrido entre o início dos sintomas até a data da internação hospitalar, a principal característica observada neste estudo é que somente após cinco a sete dias do início do quadro clínico, os pacientes tiveram acesso ao tratamento em hospital de referência. Nesse aspecto, sabe-se que o prognóstico do paciente com dengue depende do reconhecimento precoce dos sinais de alerta e do tratamento imediato com reposições hidroeletrólíticas adequadas.

Torres, estudando a epidemia de VDEN-2 ocorrida em Cuba (1981), demonstrou que o choque foi a principal condição associada ao óbito dos pacientes menores de 15 anos e que os sinais de alerta (vômitos persistentes, dor abdominal intensa, letargia) surgiram no terceiro dia da doença. No presente estudo, de um total de 154 pacientes, dois tiveram como evolução o óbito por SCD. Em ambos os casos, a internação em hospital de referência ocorreu somente após cinco dias do início dos sintomas.

Sabe-se que os casos de dengue em crianças sempre foram de difícil diagnóstico devido a semelhança clínica com outras viroses prevalentes na infância. Dessa forma, com esta recente mudança na epidemiologia da doença no Brasil, torna - se necessário intensificar a organização e qualificação dos serviços em todos os níveis da atenção, de modo a oferecer atendimento adequado e oportuno à população, pois no estudo de casos graves e de óbitos é freqüente a informação de que o paciente procurou o sistema sem ser atendido com resolutividade.

8 CONCLUSÕES

- Na distribuição por faixa etária, o grupo mais atingido foi o com idade entre 8 a 12 anos.
- Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes no risco de dengue entre os gêneros.
- Quanto ao bairro de procedência dos casos de dengue referenciados de Belém, o distrito de Icoaraci e os bairros de Bengui e Guamá foram os que apresentaram maior demanda.
- A maioria dos casos confirmados de dengue foi procedente de municípios do interior Estado do Pará (57.6%), sendo Castanhal a cidade de origem de 21.3% das crianças internadas no período estudado.
- A dor abdominal e os vômitos foram os sinais de alerta mais frequentes (77.3%).
- A prova do laço foi positiva em apenas 9.1% dos casos.
- Os valores do hematócrito e da contagem de plaquetas foram compatíveis com os preconizados pelo Ministério da Saúde para a distinção entre Dengue Clássica e as formas graves da doença.
- Os pacientes, neste estudo, tiveram acesso ao tratamento em hospital de referência somente após cinco a sete dias do início do quadro clínico.
- A radiografia de tórax revelou a presença de derrame pleural em 35.1% dos casos de FHD e ascite foi o principal achado ultrassonográfico em 27.9% dos casos.
- A elevação da enzima AST foi mais frequente, porém, não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis dessa enzima e as formas clínicas da doença.

REFERÊNCIAS

ANAND, V. K. *et al.* Hepatic dysfunction in childhood Dengue infection. **J. Trop. Pediatr.**, London, v.46, p.40-43, 2000.

AVILÉS *et al.*, Secondary dengue serologia response in Argentina is due to previous infections with other flaviviruses? In: INTERNATIONAL CONGRESS ON INFECTIOUS DISEASES, 9, Buenos Aires, Argentina. **Proceedings ...** Buenos Aires, Argentina: [s.n.], 2000. p.46.

AYRES, M. *et al.* **BioEstat 5.3: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas.** 5.ed. Belém: Publicações Avulsas do Mamirauá, 2011. 361 p.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue fever: a call for local, national, and international action. **Lancet**, v.372, n.9634, p.205, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Casos de Dengue no Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1997 a 2009.** Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 04 out. 2011.

_____. **Casos de Óbitos por Febre Hemorrágica da Dengue no Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990-2009.** Disponível em: <<http://www.portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 04 out. 2011.

_____. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico - criança.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

_____. **Dengue: diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

_____. Fundação Nacional de Saúde - FUNASA. **Distribuição de casos confirmados, por Unidade Federada: Brasil 1980-2000.** 2003. Disponível em: <<http://www.funasa.org>>. Acesso em: 04 out. 2011.

BRITO, C. A. A.; ALBUQUERQUE, M. F. M. P.; LUCENA-SILVA, N. Evidência de alterações de permeabilidade vascular na dengue: quando a dosagem de albumina sérica define o quadro? **Rev Soc Bras Med Tropical**, v.40, n.2, p.22, 2007.

BURKE, D. S.; MONATH, T. P. Flaviviruses. In: KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields' Virology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.1043-1088.

CHAMBERS, T. J. *et al.* Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Annual Review of Microbiology**, n.44, p.649-88, 1990.

CHANG, G. J. Molecular biology of dengue viruses. In: GLUBER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. New York: CAB International, 1997. p.175-198.

DONALÍSIO, M. R. C. **O enfrentamento de epidemias: as estratégias e perspectivas do controle do dengue**. 1995. 100f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Estadual de Campinas, 1995.

FIGUEIREDO, L. T. M.; FONSECA, B. A. L. Dengue. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.345-358.

GEORGE, R.; LUM, L. C. S. Clinical spectrum of dengue infection. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. New York: CAB International, 1997. p.89-113.

GLUBER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global health problem. In: GLUBER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. New York: CAB International, 1997. p.1-22.

_____. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clinical Microbiology Reviews**, n.11, p.480, 1998.

GOMES, A. C. *et al.* *Aedes albopictus* em área rural do Brasil e implicações na transmissão de febre amarela silvestre. **Revista de Saúde Pública**, v.33, p.95-7, 1999.

GOMES, A. F. **Análise espacial e temporal da relação entre dengue e variáveis meteorológicas na cidade do Rio de Janeiro no período de 2001 a 2009**. 2011. 49f. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G. Dengue diagnosis, advances and challenges. **International Journal of Infectious Disease**, Hamilton, v.8, n.2, p.69-80, mar. 2004.

HALSTEAD, S. B. Observations related to pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v.42, p.350- 360, 1970.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, Washington, v.239, p.476-481, 1998.

HAMMON, W. M. D. Dengue hemorrhagic: do we know its cause. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.22, n.1, p.82-91, 1973.

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

HOWE, G. M. **A world geography of human diseases**. New York: Academic Press, 1977. p.302-317.

KABRA, S. K. *et al.* Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, n.93, p.294-298, 1999.

KALAYANAROOJ, S. *et al.* Early Clinical and Laboratory Indicators of acute Dengue illness. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v.176, p.313-321, 1997.

KOURI, G. P. *et al.* Dengue hemorrágico en Cuba. Crônica de una epidemia. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.100, n.3, p.322-9, 1986.

LAGROTTA, M. T. F. *et al.* Identification of key areas for *Aedes aegypti* control through geoprocessing in Nova Iguaçu, Rio de Janeiro State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.24, n.1, p.70-80, 2008.

LEITMEYER, K. C. *et al.* Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. **Journal of Virology**, Washington, v.73, p.4738-4747, 1999.

MASLAGO, P. Dengue: algunos aspectos epidemiológicos. **Revista Cubana de Medicina**, v.22, n.6, p.565-570, 1983.

MIAGOSTOVICH, M. P. *et al.* Genetic characterization of dengue virus type 3 isolates in the states of Rio de Janeiro, 2001. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, n.8, p.869-872, 2002.

MILLER, B. R.; BALLINGER, M. E. *Aedes albopictus* mosquitoes introduced into Brazil: vector competence for yellow fever and dengue viruses. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene**, n.82, p.476-7, 1988.

MONATH, T. P. Dengue: the risk to developed and developing countries. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.91, n7, p.2395, 1994.

NOBRE, A. *et al.* Febre amarela e dengue no Brasil: epidemiologia e controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.27, n.3 (supl.), p.59-66, 1994.

NOGUEIRA, R. M. R. *et al.* Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.85, n.253, 1990.

OLIVEIRA, R. V. B. *et al.* Valor da ultrassonografia em crianças com suspeita de febre hemorrágica do dengue: revisão da literatura. **Radiol Bras**, v.43, n.6, p.401-407, 2010.

OSANAI, C. H. *et al.* Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.25, p.53-54, 1983.

PASSOS, M. N. P. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorridos no município do Rio de Janeiro. **Rev Soc Bras Med Tropical**, v.37, n.4, p.293-295, ago. 2004.

PAVRI, K. M.; SHEIKH, B. H.; GHOSH, S. N. Immunoglobulin E in sera of patients of dengue hemorrhagic fever. **Indian Journal of Medical Research**, v.66, n.4, p.537-543, 1977.

RAHMAN, M. *et al.* First Outbreak of Dengue Hemorrhagic Fever, Bangladesh. **Emerging Infections Diseases**, v.8. n. 7, july 2002.

REITER, P. *et al.* Enhancement of the CDC ovitrap with hay infusions for daily monitoring of *Aedes aegypti* populations. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v.7, n.1, p.52-5, 1991.

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

ROSEN, L. The emperor's new clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **American Journal of Tropical Medicine and Hygien**, n.26, p.337-43, 1977.

_____. Dengue: an overview. In: *Viral Diseases in South- East Asia and the Western Pacific*. Sydney. **Academic Press**, p.484-93, 1982.

SALGADO, D. M. *et al.* **Rev. Salud Publica**, v.9, n.1, p.53-63, 2007.

SHENG, N. G. *et al.* Clinicians' diagnostic practice of dengue infections. **J Clin Virol**, v.40, n.3, p.202-6, 2007.

SILER, J. *et al.* Dengue, its history, epidemiology, mechanism of transmission, clinical manifestations, immunity and prevention. **Philipp. J. Sci**, v.29, n.1/2, p.1-302, 1926.

SIQUEIRA JR. J. B. *et al.* Dengue in Brazil: current situation and control activities. **Epidemiological Bulletin**, v.23, n.1, p.3-6, 2002.

_____. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, n.1, p.48-53, 2005.

TAUIL, P. L. Urbanização e ecologia da dengue. **Cadernos de Saúde Pública**, n.17, p.99-102, 2001.

_____. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.18, n.3, p.867-871, 2002.

TEIXEIRA, M. G. *et al.* Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**, v.8, n.4, p.5-33, 1999.

_____.; COSTA, M. C. N.; BARRETO, M. L. E o dengue continua desafiando e causando perplexidade. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.27, n.5, 2011.

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

TORRES, E. M.; ANAYA, A. C. P.; SANDOVAL, E. B. P. Por qué y cómo mueren los niños con dengue? **Rev Cubana Med Trop**, v.60, n.1, p.40-7, 2008.

_____. **Dengue hemorrágico em crianças**. Havana: José Martí, 1990.

_____. **Dengue**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2005.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A., *et al.* Dengue epidemic in Belém, Pará, Brazil, 1996-97. **Emergence Infectious Disease**, v.6, n.3, p.298-301, 2000.

VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína, Tocantins, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, n.35, p.141-148, 1993.

_____. *Aedes aegypti*, Dengue and Re-urbanization of Yellow Fever in Brazil and other South American Countries-Past and Present Situation and Future Perspectives. **Dengue Bulletin**, v.23, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO, 2009.

ANEXOS

ANEXO 1 - FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS

1. Nome: _____
2. Matrícula: _____
3. Sexo: M () F ()
4. Data de Nascimento: ___/___/___ 5. Idade: _____
6. Faixa Etária:
 < 1ano 1 a 4 anos 5 a 9 anos 10 a 12 anos
7. Procedência:
 Interior do Estado. Município: _____
 Belém. Bairro: _____
8. Data de admissão: ___/___/___ e da alta : ___/___/___
9. Data do início dos sintomas: ___/___/___
10. Forma Clínica:
Dengue Clássica ()
Dengue com complicações ()
Febre Hemorrágica do Dengue ()
Síndrome do Choque do Dengue ()
11. Critério de Confirmação:
Laboratório () data da coleta: ___/___/___
Clínico- Epidemiológico ()
12. Dados Clínicos na Admissão:
Febre() Dor retroorbitária () Cefaléia() Mialgia ()
Diarreia() Vômitos () Exantema () Dor abdominal () Artralgia ()
Manifestações Hemorrágicas? () Quais?
* Epistaxe () * Hematúria () * Gengivorragia ()
* Petéquias () * Prova do laço positiva () * Sangramento Gastrointestinal ()
*Hemorragia Conjuntival()
13. Hematócrito (admissão): _____ e na alta: _____
14. Plaquetas (admissão): _____ e na alta: _____
15. Albumina (admissão): _____
16. AST/ALT(admissão): _____
17. RX tórax: _____
18. USG abdominal: _____

ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP

TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado “**Caracterização Demográfica e Formas Clínicas da Dengue em crianças internadas em um Hospital de Referência na Amazônia**”, protocolo nº. **2676/11** sob a responsabilidade da pesquisadora Kelly Soares Teixeira, orientação da *Profa. Dra. Ana Cecília Ribeiro Cruz*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 29.11.2011, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Prazo para envio de relatório final: dezembro/2011.

Situação: **Aprovado.**

Belém, 29 de Novembro de 2011.


Dr. João Soares Felício
Coord. do Comitê de Ética
em Pesquisa / HUJBB
CRM: 4408

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos / HUJBB/UFPA