



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical

“Dengue em crianças internadas no Hospital Lauro  
Wanderley em João Pessoa entre 2007-2009”

Luciana Holmes Simões



RECIFE/PE

2010

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical

**“Dengue em crianças internadas no Hospital Lauro  
Wanderley em João Pessoa entre 2007-2009”**

**Luciana Holmes Simões**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

**RECIFE/PE**

**2010**

Simões, Luciana Holmes

Dengue em crianças internadas no Hospital Lauro Wanderley em João Pessoa entre 2007-2009 / Luciana Holmes Simões. – Recife: O Autor, 2010.

85 folhas: il., fig., tab., quadros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2010.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Dengue. 2. Crianças. 3. Febre hemorrágica. 4. Diagnóstico clínico. I. Título.

616.9	CDU (2.ed.)	UFPE
616.921	CDD (20.ed.)	CCS2010-159

**Luciana Holmes Simões**

**Dengue em crianças internadas no Hospital Lauro Wanderley  
em João Pessoa entre 2007-2009.**

**ORIENTADORA**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera Magalhães da Silveira**

Professora Associada do Departamento de Medicina Tropical  
Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco

**RECIFE/PE**

**2010**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)<sup>1</sup>

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA**  
**LUCIANA HOLMES SIMÕES**

No dia 26 de agosto de 2010, às 14h00 na Sala de Aula do PPGMEDTROP, os Membros Doutores: a **Prof. Dr. Marli Tenório Cordeiro (LACEN-SES/PE – Presidente da Banca – Membro Interno)**, o **Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (UFPE – Membro Externo)** e o **Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho (UPE – Membro Externo)** componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda **LUCIANA HOLMES SIMÕES** sobre a sua Dissertação intitulada “**DENGUE EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HOSPITAL LAURO WANDERLEY EM JOÃO PESSOA ENTRE 2007-2009**”, a qual foi orientada pela **Prof. Dr. Vera Magalhães da Silveira (UFPE)**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof. Dr. Marli Tenório Cordeiro

APROVADA

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

APROVADA

Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho

Aprovado

Prof. Dr. Marli Tenório Cordeiro

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Prof. Dr. Paulo Neves Baptista Filho

<sup>1</sup> Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. CEP.: 50670-901, Cidade Universitária, Recife-PE. Fone/Fax: (081) 2126.8527. Site: <http://www.ufpe.br/ppgmedtrop>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Thadeu Pinheiro

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA TROPICAL

Prof<sup>ª</sup>. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA TROPICAL

Prof<sup>ª</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

CORPO DOCENTE

Prof<sup>ª</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>ª</sup>. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof<sup>ª</sup>. Elizabeth Malagueño de Santana

Prof. Fábio André dos Santos Brayner

Prof<sup>ª</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof<sup>ª</sup>. Maria Amélia Vieira Maciel

Prof<sup>ª</sup>. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof<sup>ª</sup>. Maria do Amparo Andrade

Prof<sup>ª</sup>. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Prof<sup>ª</sup>. Marli Tenório Cordeiro

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof<sup>ª</sup>. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Prof<sup>ª</sup>. Vera Magalhães da Silveira

## EPÍGRAFE

“Há quem diga que todas as noites são de sonhos. Mas há também quem garanta que nem todas, só as de verão. No fundo, isso não tem importância. O que interessa mesmo não é a noite em si, são os sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre, em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado. (Shakespeare)”

## DEDICATÓRIA

Ao meu marido **Ciro**, por seu amor e incentivo nessa caminhada.

Aos meus filhos, **Raíssa** e **Igor**, pela força e amor incondicional.

Aos meus pais, **Alcides** e **Maria Coeli**, pelo apoio em todas as horas.

Às minhas irmãs, **Patrícia** e **Janine**, pelo carinho e companheirismo.

Ao meu sobrinho **João Gabriel**, que nasceu durante o desenvolver desse trabalho, proporcionando momentos de imensa alegria.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Vera Magalhães da Silveira, pela confiança em meu trabalho, apoio e orientação.

À Professora, amiga e colega, Ana Isabel Vieira Fernandes, pela colaboração na realização dessa dissertação e apoio nos momentos mais difíceis.

Aos funcionários e colegas do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, pela gentileza e atenção.

Aos funcionários da Pós-graduação em Medicina Tropical, em especial Walter e Jupira, pela disponibilidade e atenção.

Aos colegas do Mestrado e Doutorado, pela amizade e incentivo.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

A Deus, por mais uma etapa vencida na minha vida.

## Resumo

A dengue é uma arbovirose causada por um flavivírus e sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, constituindo um grave problema de saúde pública mundial. Em muitos países acomete principalmente crianças, e no Sudeste da Ásia, é uma das principais causas de hospitalização e morte infantil. No Brasil, a dengue se tornou endêmica e observa-se uma mudança na distribuição etária, com aumento da incidência em menores de 15 anos e o predomínio das formas graves da doença. O presente trabalho foi realizado com o objetivo de descrever as principais manifestações clínicas e alterações laboratoriais em crianças menores de 15 anos com dengue internadas no Hospital Lauro Wanderley em João Pessoa, no período de 2007-2009. Foram estudados 136 casos de dengue, utilizando formulários padronizados, preenchidos retrospectivamente a partir das informações contidas nos prontuários dos anos de 2007 e 2008, e prospectivamente durante o acompanhamento dos pacientes em 2009. A distribuição de idade nos 136 pacientes foi de 3 a 12 anos, havendo predomínio do sexo masculino. O tempo médio de internação foi de cinco dias. Os sintomas mais observados foram febre, vômitos, cefaléia, exantema e mialgia. A prova do laço foi realizada em 30 pacientes, sendo positiva em 16 pacientes, e a presença de petéquias foi o sangramento espontâneo mais comum. Entre os sinais de alarme, a dor abdominal foi relatada em 94 pacientes. Das alterações radiológicas, o derrame pleural à direita foi o achado mais frequente e as principais alterações ultrassonográficas foram ascite, derrame pleural e espessamento da vesícula biliar. A Febre Hemorrágica da Dengue foi a forma clínica predominante, mostrando a necessidade de estudos na faixa etária pediátrica e o conhecimento das manifestações mais comuns pelos médicos, evitando a evolução desfavorável da doença.

**Palavras-chave:** Dengue, Crianças, Febre hemorrágica, Diagnóstico clínico.

## Abstract

Dengue is a disease caused by a flavivirus and its incidence has increased in recent decades, constituting a serious public health problem worldwide. In many countries mainly affects children, and Southeast Asia, is a leading cause of hospitalization and mortality. In Brazil, dengue has become endemic and there is a change in age distribution with increased incidence in children under 15 years and the prevalence of severe forms of the disease. This work was carried out in order to describe the main clinical and laboratory findings in children younger than 15 years with dengue to the Hospital Lauro Wanderley in Joao Pessoa, in the period 2007-2009. We studied 136 cases of dengue, with standardized forms, completed retrospectively from information contained in the records of the years 2007 and 2008, and prospectively during monitoring of patients in 2009. The age distribution was higher in 136 patients between 3-12 years with male predominance. The average stay was five days. The most frequent symptoms were fever, vomiting, headache, rash and myalgia. The tourniquet test was performed in 30 patients, 16 resulted positive, and the presence of petechiae was the most common spontaneous bleeding. Among the warning signs, abdominal pain was reported in 94 patients. Radiological changes like the right pleural effusion was found more frequent and major ultrasound were ascites, pleural effusion and thickening of the gallbladder. The Dengue Hemorrhagic Fever was the predominant clinical presentation, showing the need for studies in pediatric patients and knowledge of the most common manifestations by physicians, avoiding the unfavorable evolution of the disease.

**Keywords:** Dengue, Children, hemorrhagic fever, clinical diagnosis.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

Ac	Anticorpo
ADEM	Encefalomielite Difusa Aguda
ALT /TGP	Alanina aminotransferase/Transaminase glutâmico pirúvica
AST/TGO	Aspartato aminotransferase/Transaminase glutâmico oxalacética
C3a	Componente 3 do complemento
C5a	Componente 5 do complemento
DC	Dengue clássica
DENV	Dengue vírus
DENV-1	Dengue vírus sorotipo 1
DENV-2	Dengue vírus sorotipo 2
DENV-3	Dengue vírus sorotipo 3
DENV-4	Dengue vírus sorotipo 4
DIC	Doenças infecto-contagiosas
ELISA	Enzimaimunoensaio
Fc	Fração do complemento
FNT	Fator de necrose tumoral
FHD	Febre hemorrágica da dengue
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônia Granulócito Macrófago
HI	Inibição da hemaglutinação
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
IL	Interleucina

IC	Intervalo de confiança
IF	Imunofluorescência
IFN	Interferon
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
MAC-ELISA	Enzimaímunoensaio de captura para IgM
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
qPCR	PCR quantitativa em tempo real
PNCDD	Programa Nacional de Controle da Dengue
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SCD	Síndrome do choque da dengue
SVS	Sistema de Vigilância em Saúde
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada

US	Ultrassonografia
VCP	Pletismografia da Congestão Venosa
WHO	World Health Organization

## Sumário

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas e Siglas

Sumário

<b>1. Introdução .....</b>	<b>16</b>
<b>2. Revisão da Literatura .....</b>	<b>19</b>
2.1 <i>Epidemiologia</i> .....	19
2.2 <i>Etiologia</i> .....	24
2.3 <i>Patogênese</i> .....	25
2.4 <i>Aspectos Clínicos</i> .....	28
2.5 <i>Diagnóstico laboratorial</i> .....	35
2.6 <i>Prognóstico</i> .....	38
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>39</b>
3.1 <i>Objetivo geral</i> .....	39
3.2 <i>Objetivos específicos</i> .....	39
<b>4. O desenho do estudo .....</b>	<b>40</b>
<b>5. Operacionalização da pesquisa .....</b>	<b>41</b>
5.1 <i>População da pesquisa</i> .....	42
5.2 <i>Definição das variáveis e coleta de dados</i> .....	42
<b>6. Artigo .....</b>	<b>44</b>
<b>7. Conclusões .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Considerações Finais .....</b>	<b>62</b>

<b>9. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>63</b>
<b>10. Apêndices.....</b>	<b>71</b>
10.1 <i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i> .....	71
10.2 <i>Formulário para Coleta de Dados</i> .....	73
<b>11. Anexos .....</b>	<b>77</b>
11.1 <i>Aprovação do Comitê de Ética</i> .....	77
11.2 <i>Instruções aos autores da Revista</i> .....	79

## 1. Introdução

A dengue é uma doença infecciosa aguda, transmitida por um mosquito (*Aedes aegypti*) e causada por um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), que nas décadas recentes se transformou num grave problema de saúde pública mundial. Em muitos países, acomete principalmente crianças, sendo uma importante causa de hospitalização e morte infantil no sudeste asiático (WHO, 2008). A febre hemorrágica da dengue (FHD) é reconhecida como uma enfermidade emergente causadora de pandemias, determinando expressivas taxas de mortalidade especialmente na faixa etária pediátrica (OPAS, 1998).

A prevalência da dengue varia de acordo com a situação epidemiológica e é frequente durante as epidemias entre as doenças febris na infância. Estudo realizado por Siqueira et al (2005), analisando os dados de dengue e FHD de 1980 a 2002, relata três sorotipos (1,2,3) circulantes e que, apesar dos adultos serem os mais afetados, houve um aumento da ocorrência de FHD em crianças no norte do Brasil, o que sugere uma mudança das formas graves para faixas etárias mais jovens. Dados estes também observados, segundo o Ministério da Saúde (SVS/MS, 2008), durante a epidemia de dengue ocorrida no estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro a março de 2008 foram registradas 3237 internações, sendo 53% na faixa etária de menores de 14 anos. Dentre os óbitos, 45% ocorreram em crianças.

Grande parte das infecções por dengue nas crianças é assintomática ou oligossintomática. No trabalho de Rodrigues et al (2005) envolvendo crianças com quadro febril inespecífico, discute-se a baixa sensibilidade e especificidade do critério de caso suspeito de dengue do Ministério da Saúde, principalmente nas crianças menores de 5 anos e em períodos de menor incidência (RODRIGUES et al., 2005).

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 adulto, no qual os sinais de alarme de gravidade são mais facilmente detectados. A classificação da dengue, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), na maioria das vezes é retrospectiva e depende de critérios clínicos e laboratoriais que nem sempre estão disponíveis precocemente, e alguns casos não se enquadram na referida classificação (dengue com complicações). Esses critérios não permitem o reconhecimento em tempo hábil das formas potencialmente graves,

para as quais é crucial a instituição do tratamento imediato (Manual do Ministério da Saúde, 2005).

As manifestações clínicas da dengue atualmente estão mais graves, o que é atribuído à virulência da cepa viral, à circulação simultânea de vários sorotipos, à desregulação e à amplificação da resposta imune, como ocorre na reinfeção. A infecção secundária por sorotipo diferente da infecção anterior pelo vírus dengue foi confirmada como um importante fator de risco para FHD. No entanto, especialmente em lactentes, pode ocorrer na infecção primária, uma vez que os anticorpos maternos que passam por via transplacentária fazem com que a primoinfecção no recém-nascido se expresse como uma infecção secundária. Estes pacientes têm carga viral consideravelmente mais alta e taxa mais lenta de clareamento viral, do que aqueles com dengue clássica (WANG, 2006).

Anormalidades da hemostasia e aumento da permeabilidade vascular caracterizam a FHD, e a progressão destes eventos pode levar a Síndrome do Choque da Dengue (SCD), uma forma de choque hipovolêmico que está associada clinicamente com hemoconcentração, e levará ao óbito caso não seja adequadamente tratado (LEI, 2008).

Nas crianças a evolução para as formas mais graves, que se traduzem por grandes efusões de plasma e precedem os fenômenos hemorrágicos espontâneos ou induzidos, culminando com os sinais de insuficiência circulatória, dificulta o reconhecimento no tempo oportuno dos casos de FHD/SCD, com a mortalidade podendo atingir entre 40 e 50%. A identificação precoce da doença, um cuidadoso monitoramento e fluidoterapia adequada reduzem a taxa de mortalidade a 1% (SINGHI, 2007).

Os fatores de risco para SCD nas crianças no estudo de Tantracheewathorn (2007) foram: sangramento, infecção secundária e hemoconcentração maior que 22%, onde pacientes com FHD que tinham um destes fatores deveriam ser avaliados com maior frequência para um diagnóstico e tratamento precoce do choque (TANTRACHEEWATHORN, 2007).

Por ser uma doença de variada apresentação clínica e evolução aguda, especialmente em crianças, refletimos sobre a importância do diagnóstico precoce da dengue para diferenciar de outras doenças febris agudas, para prevenir e/ou tratar as complicações e formas graves, diminuindo a morbidade e mortalidade nessa faixa etária.

Muitos estudos têm sido realizados com pacientes adultos, no entanto há uma escassez de trabalhos sobre dengue em crianças, principalmente na região nordeste do Brasil.

A finalidade deste trabalho é descrever os casos de dengue em crianças menores de 15 anos internadas no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), analisando as principais manifestações clínicas e os achados laboratoriais.

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Epidemiologia

A dengue é uma doença infecciosa, causada por um flavivírus e transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes aegypti*, considerada uma das causas mais comuns de hospitalização e morte em crianças nas áreas endêmicas, compostas por países de clima tropical, especialmente do sudeste asiático (GUBLER, 1998).

A palavra dengue pode ser originária da Espanha, onde a doença foi assim denominada em torno de 1800, e quer dizer “melindre manha”. O nome faz referência ao estado de moleza e prostração em que fica a pessoa contaminada pelo arbovírus. Há relatos que o termo pode ter origem africana (Zanzibar) e deriva da expressão nativa “KI DENG PEPO”, que significa espasmo muscular súbito causado por maus espíritos (GUBLER, 1998).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima a ocorrência anual de 50 a 100 milhões de casos de infecção por dengue e cerca de 2,5 bilhões de pessoas, vivendo em áreas tropicais e subtropicais, estão em risco. A doença tornou-se endêmica em mais de 100 países da África, das Américas, da Região Leste do Mediterrâneo, do Sudeste Asiático e do Oeste do Pacífico. Apenas em 2007, foram mais de 890.000 casos de dengue nas Américas, dos quais 26.000 foram Febre Hemorrágica da Dengue. Cerca de 500.000 casos de FHD necessitam de internação todos os anos, e destes, grande parte é de crianças, com estimativa de no mínimo 2,5% dos casos indo a óbito (WHO, 2008).

As primeiras epidemias de uma doença compatível com dengue datam de 1780 na Filadélfia, e de casos de febre hemorrágica da dengue (FHD) no ano de 1953 em Manila, Filipinas; entretanto, há evidências que tenha ocorrido doença similar anteriormente, em diversos continentes (GUZMÁN; KOURI, 2003).

Tem-se observado que novas regiões e diversos países, antes não atingidos, vêm apresentando atividade epidêmica, com a circulação simultânea ou sucessiva de vários sorotipos virais, indicando crescente disseminação da dengue no mundo (HALSTEAD, 1990).

Depois da década de 50 até os dias atuais, observou-se intensificação da atividade da dengue no continente americano, com intervalos mais curtos entre os períodos pandêmicos, e o envolvimento de novas áreas geográficas anteriormente não atingidas, como a América do Sul (EHRENKRANZ, 1971; OPAS, 1994; PINHEIRO, 1997).

No ano de 1977 foi relatada pela primeira vez uma disseminação da infecção pelo vírus 1 (DENV-1), com epidemias ocorrendo na Jamaica e Cuba, e em 1981, a primeira epidemia de FHD pelo DENV-2 é relatada em Cuba, com mais de 300.000 casos, incluindo 10.000 casos de FHD e 158 mortes, das quais 101 ocorreram em crianças (KOURI,1989).

Em 1981, o DENV-4 foi introduzido nas ilhas do Caribe, se espalhando rapidamente nos anos seguintes para a América do Sul e América Central. Este período foi caracterizado pelo surgimento das formas hemorrágicas e co-circulação de diferentes sorotipos (DENV-1,2 e 4). Uma segunda epidemia ocorreu em 1989, desta vez causada predominantemente pelo sorotipo 2. No período entre 1989-1990 foram relatados na Venezuela 3108 casos de FHD com 73 óbitos (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 1990).

O vírus 3 foi reintroduzido nas Américas em 1994, inicialmente na Nicarágua e Panamá, um ano após atingiu a América Central, e em 1998 expandiu-se para a América do Sul (GUZMÁN; KOURI, 2003).

Atualmente, os quatro sorotipos estão circulando nas Américas, e o aparecimento de epidemias de FHD/SCD sugere que o modelo epidemiológico da enfermidade tem evoluído de maneira semelhante aquele observado nos países do sudeste asiático na década de 50 (PINHEIRO, 1997; WHO, 2008).

Os primeiros casos de dengue no Brasil foram relatados, baseados em critérios clínicos, em Niterói (RJ), no ano de 1923. Até o início da década de 1980 não se observaram novas ocorrências da doença em nosso meio. Em 1982, ocorreu o primeiro registro de epidemia na cidade de Boa Vista, Território de Roraima, com circulação dos sorotipos 1 e 4 (OSANAI, 1984). Provavelmente tratava-se da expansão da onda epidêmica que atingiu vários países da América Central e do norte da América do Sul nos finais da década de 70 (BARRETO et al., 2008).

O sorotipo DENV-1 foi reintroduzido no Brasil em 1986, tendo sido isolado em Nova Iguaçu, no estado do Rio de Janeiro. A partir daí, a dengue passou a se disseminar para o resto do país (TEIXEIRA et al., 1999). Entre o ano de 1990 e 1991, a introdução do DENV-2 trouxe os primeiros diagnósticos de FHD, sendo confirmados 462 casos e oito óbitos (BARRETO et al., 2008; SIQUEIRA Jr. et al., 2005).

A partir de 1994, a rápida dispersão do vetor em grande extensão territorial propiciou a circulação viral em maior número de Estados e Municípios, e provocou um aumento

significativo na incidência da doença, culminando em uma terceira onda epidêmica, em 1997-1998 (FUNASA, 1999).

No ano de 2001, foi confirmada a introdução do sorotipo 3 no Rio de Janeiro (NOGUEIRA et al., 2005), e esse foi responsável pela epidemia de 2002 no país, quando foram registrados cerca de 800 mil casos de dengue, o que corresponde a 80% dos casos de toda a América no mesmo ano, com 150 óbitos por FHD (SVS/MS, 2003).

A incidência de notificações diminuiu, e a partir de 2005 voltou a crescer, com tendência clara de aumento das internações por FHD registradas no Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS), refletindo a ocorrência de casos graves. Dados estes que poderiam estar subestimados, considerando os rígidos critérios diagnósticos para confirmação de casos, estabelecidos pela OMS e adotados no Brasil (BARRETO et al., 2008).

A existência de DENV-4 em países da América do Sul, como Venezuela e Colômbia (GUZMÁN; KOURI, 2002), aumenta o risco da introdução deste sorotipo no Brasil. Já foi relatado por Figueiredo et al. (2008) a detecção de DENV-4 em três pacientes residentes na cidade de Manaus, estado do Amazonas, no período de janeiro de 2005 a junho de 2007; estes achados não foram, até o momento, confirmados pelo Ministério da Saúde (FIGUEIREDO, 2008).

No Brasil até novembro de 2008 foram registrados 787.726 casos suspeitos de dengue, sendo 4.137 FHD com 223 óbitos, observando-se uma taxa de letalidade de 5,39%. Foram 17.477 casos de dengue com complicações, com 225 óbitos, com taxa de letalidade de 1,28%. A maioria dos casos aconteceu no estado do Rio de Janeiro com 249.724 (31,7% dos casos notificados no Brasil), apresentando uma incidência de 1586,7 casos/100.000 habitantes, com 51% dos casos concentrados no município do Rio de Janeiro. Foram registrados 1807 casos de FHD, com 97 óbitos e 13.516 casos de dengue com complicações, com 134 óbitos. O sorotipo predominante é o DENV-2, isolado em 82,7% das amostras (Informe Epidemiológico da Dengue/SVS, 2008).

A análise das taxas de incidência acumulada por região demonstra alta incidência nas Regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, e baixa incidência na Região Sul, durante o ano de 2008. A Região Nordeste registrou 259.880 casos suspeitos de dengue, sendo confirmados 1.544 casos de FHD, com 76 óbitos e 2.139 casos de DCC, com 62 óbitos. Em uma análise por unidade federada, quando se compara o número de casos notificados em 2008

com o mesmo período de 2007, observa-se redução no Maranhão, Piauí e Paraíba, e aumento em Sergipe, Bahia, Rio Grande do Norte, Alagoas, Ceará e Pernambuco (SVS/MS, 2008).

No Estado da Paraíba em 2008 foram notificados 8.584 casos, com uma incidência de 235,2 casos por 100.000 habitantes, sendo que 64 (28,69%) dos municípios apresentaram alta incidência, e destes apenas 3 com população acima de 50.000 habitantes. Foram confirmados 59 casos de FHD, com 4 óbitos e 48 casos de DCC, com 1 óbito. O sorotipo detectado nas amostras positivas para isolamento viral foi o DENV-3 (Informe Epidemiológico da Dengue/SVS/MS, 2008).

Analisando por unidade federada, quando se compara o número de casos notificados em 2009 com o mesmo período de 2008, observa-se redução em todos os estados, exceto na Bahia e Piauí, onde houve aumento de 227% e 18%, respectivamente. O Estado da Paraíba notificou 1.186 casos suspeitos de dengue, incidência de 31,5 casos por 100.000 habitantes. Foram confirmados 8 casos de FHD e 2 casos de DCC, com um óbito. A letalidade por formas graves foi de 16,7%. O município de João Pessoa concentrou 13,6% das notificações (161 casos) com incidência de 22,9 casos por 100.000 habitantes (Informe Epidemiológico da Dengue/SVS/MS, 2009).

O Brasil apresenta condições climáticas e ambientais favoráveis ao mosquito vetor da dengue, e nas últimas décadas, modificações demográficas e sociais, tais como o processo acelerado de urbanização, facilitaram o surgimento das epidemias. A falta de infra-estrutura das cidades, como a dificuldade no acesso permanente ao abastecimento da água e aos serviços de limpeza urbana, a crescente utilização de depósitos e materiais não-biodegradáveis na vida cotidiana, contribuem para rápida adaptação do mosquito (SILVA JÚNIOR, 2004).

O cenário epidemiológico da dengue, com circulação sucessiva e intensa de três dos quatro sorotipos, aumenta a possibilidade da ocorrência de casos de FHD, principalmente em crianças. Estudo realizado por Siqueira et al (2005), analisando os dados de dengue e FHD de 1980 a 2002, relata que apesar dos adultos serem os mais afetados, houve um aumento da ocorrência de FHD em crianças no norte do Brasil, o que sugere uma mudança das formas mais graves para faixas etárias mais jovens (SIQUEIRA, 2005).

Em Pernambuco, entre 2003 e 2006, observou-se o predomínio dos casos graves nas crianças menores de 15 anos, em relação aos anos anteriores, significando uma mudança no cenário da doença neste estado (CORDEIRO, 2007).

Segundo o Ministério da Saúde (SVS/MS, 2008), durante a epidemia de dengue ocorrida no estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro a março de 2008 foram registradas 3237 internações, sendo 53% na faixa etária de menores de 14 anos. Dentre os óbitos, 45% ocorreram em crianças.

O monitoramento da circulação viral demonstra que o sorotipo DENV-3, apesar de ainda ser o mais frequentemente isolado no país (50,7% das amostras isoladas), vem sendo substituído pelo sorotipo DENV-2 (45,7%). O sorotipo 2 está associado ao relato de maior gravidade dos casos, sendo predominante nos estados do Rio de Janeiro (82,7%), Rio Grande do Norte (80%), Ceará (75%), São Paulo (41,7%), Bahia (40%) e Roraima (37%). O sorotipo DENV-1 foi isolado em 3,6% das amostras (SVS/MS, 2008).

Nos primeiros 100 dias do ano de 2009 foram notificados 50.864 casos de dengue no estado da Bahia. As formas graves da doença também apresentam crescimento, principalmente entre os pacientes menores de 15 anos, que correspondem a 58,5% dos 41 óbitos já confirmados (SVS/MS, 2009).

Frente à situação endêmico-epidêmica da dengue no Brasil e à inespecificidade dos sintomas nas crianças, o critério de caso suspeito do Ministério da Saúde mostrou-se de pouca utilidade, principalmente nas menores de 5 anos e em períodos de menor incidência. Os resultados deste estudo indicam que é muito difícil diferenciar clinicamente a dengue de outras doenças febris da infância, devendo associar à situação epidemiológica da doença, para um diagnóstico precoce e acompanhamento adequado (RODRIGUES, 2005).

Em 2002, o Ministério da Saúde implantou o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD), enfatizando uma estratégia mais eficiente de controle, com a meta de redução dos índices de infestação dos domicílios para níveis inferiores a 1%, campanhas de informação e mobilização da população, fortalecimento da vigilância epidemiológica e entomológica, bem como a capacitação de profissionais da área de saúde para o reconhecimento oportuno e tratamento adequado dos casos mais graves (FUNASA, 2002).

## 2.2 Etiologia

O agente etiológico da dengue é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, podendo-se distinguir quatro sorotipos, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. São esféricos, com 40-50 nm, têm envelope lipídico e RNA de fita simples. O genoma do vírus contém três proteínas estruturais: capsídeo (C), proteína da membrana (M), e glicoproteína do envelope viral (E); e também sete proteínas não-estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) (GUBLER, 1998).

Cada sorotipo possui cepas diferentes numa mesma região ou em diversas partes do mundo, o que pode estar relacionado à maior ou menor virulência. A infecção pelo vírus da dengue provoca uma proteção imunológica completa contra o mesmo sorotipo, provavelmente pelo resto da vida, e promove proteção cruzada contra outros sorotipos durante um breve período de tempo, cerca de doze semanas (MARTINEZ, 1998).

O vírus é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, que é o vetor principal, embora algumas outras espécies, tais como o *Aedes albopictus* também sejam importantes. A fêmea do mosquito *Aedes* é contaminada com o vírus do dengue depois de aspirar o sangue de um indivíduo contaminado durante uma doença febril aguda (fase virêmica). Após período de incubação extrínseca de 8-10 dias, o mosquito contaminado transmite a infecção através da picada e injetando saliva contaminada na ferida de outra pessoa (GUBLER, 1988).

A fêmea infectada do mosquito é capaz de transmitir o vírus do dengue verticalmente à geração seguinte, contribuindo para a conservação do vírus; assim como, há relatos de transmissão vertical de mãe para filho em casos humanos (SINGHI, 2007).

O *Aedes aegypti* é um mosquito doméstico, antropofílico, com atividade hematofágica diurna, que utiliza-se de depósitos de água limpa para colocar os seus ovos (TAUIL, 2002). Tem a capacidade de fazer ingestões múltiplas de sangue durante um único ciclo gonadotrópico, ampliando a possibilidade de infectar-se e de transmitir os vírus (SCOTT et al., 1997). Num mesmo ciclo de oviposição, coloca os ovos em vários recipientes para garantir a sobrevivência e a dispersão de sua prole (REITER et al., 1996).

A transmissão ocorre em áreas tropicais e subtropicais, e durante a época das chuvas, observa-se um aumento das populações de larvas do mosquito, razão pela qual as epidemias de dengue costumam acontecer. O *A. aegypti* habita no interior das casas e em pequenas poças de água, como vasos de flores e cascas de coco. Isso dificulta o controle do vetor, pois

potencializa o contato homem-vetor e reduz o contato com os inseticidas borrifados no exterior das moradias. Os ovos do mosquito podem sobreviver por longos períodos (THAVARA, 2001; PERICH, 2000; VEZZANI, 2002).

O crescimento global da população e a urbanização desordenada, que resultam em moradias precárias, sistemas inadequados de abastecimento de água e de gerenciamento de dejetos, contribuem para o aumento da densidade e da distribuição geográfica do vetor. O aumento da intensidade e velocidade dos tráfegos aéreo e terrestre facilitou grandemente a propagação do vírus de uma região para outra (GUZMÁN, KOURI, 2002). No entanto, outros fatores podem influenciar para a emergência desta doença, tais como as alterações climáticas e a evolução do vírus. Segundo a OMS, um aumento de temperatura de 1-2 graus Celsius poderia resultar em um aumento da população de risco, com 20 a 30 mil casos fatais a cada ano (WHO, 1997).

Todos os fatores anteriormente mencionados estão envolvidos, mas as condições de vida das populações e as disparidades sociais são determinantes e constituem o cenário mais comum (MARZOCHI, 1994).

### **2.3 Patogênese**

Depois da picada pelo mosquito infectado, o período de incubação é em média de 4 a 7 dias, e o paciente pode ou não apresentar sintomas, dependendo da cepa do vírus, idade, estado imunológico e outros fatores. A replicação viral ocorre dentro do sistema mononuclear fagocitário (macrófagos, monócitos e linfócitos T). Além disso, sabe-se que ocorre infecção de mastócitos, células dendríticas e células endoteliais (KING, 2000).

O aumento da viremia plasmática e os níveis circulantes da proteína NS1 não estrutural do vírus determinam a gravidade das infecções causadas pelo dengue (LIBRATY, 2002). As células infectadas liberam diversas citocinas e mediadores químicos, como Interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa, Interleucina-2 (IL-2) e Interleucina-6 (IL-6). Estas citocinas, em grande quantidade, são responsáveis por uma maior permeabilidade vascular, extravasamento anormal de plasma, hipovolemia, choque e alterações hemostáticas (CHAKRAVARTI, 2006; BASU, 2008). Além disso, as células endoteliais também sofrem aumento da apoptose, causando uma ruptura da barreira destas células e levando à síndrome de extravasamento vascular generalizado (LIN, 2002).

A cascata do complemento é ativada pelo complexo vírus-Ac, bem como por muitas citocinas para a liberação de C3a e C5a, que também têm efeito direto na permeabilidade vascular. O efeito sinérgico do INF-gama, FNT-alfa e proteínas do complemento acionam o extravasamento do plasma na infecção secundária da dengue (LEI et al., 2008).

Como as células mononucleares estão superativadas durante a infecção aguda na dengue, espera-se que níveis elevados de citocinas possam ser encontrados no soro. Altos níveis de marcadores de células T ativadas, tais como receptores solúveis de IL-2, CD4 solúvel, CD8 solúvel, IL-2 e INF-gama, bem como monocinas, isto é FNT-alfa, INF-beta e GM-CSF, foram detectados em crianças infectadas e esses marcadores foram mais altos na FHD/SCD do que no paciente com dengue clássica. Altos níveis de citocinas inibidoras, como IL-10, foram encontrados na FHD (LEI et al., 2008).

A forma mais grave da doença é a febre hemorrágica da dengue/síndrome do choque da dengue, caracterizada pelo desenvolvimento de extravasamento plasmático, anormalidades de coagulação e comprometimento hepático (ROTHMAN, 2004).

O extravasamento plasmático, decorrente do aumento da permeabilidade vascular e evidenciado através da hemoconcentração e/ou derrames cavitários, é o principal fator patogênico, resultando nas formas mais graves, com hipotensão e choque, algumas vezes acompanhados de coagulação intravascular disseminada e hemorragia, o que caracteriza a síndrome do choque da dengue (LEI, 2001; ROTHMAN, 2004). Este processo normalmente ocorre entre o terceiro e o sétimo dia da doença. Estudos histológicos de vasos sanguíneos de casos fatais não revelam destruição do endotélio vascular, demonstrando que o extravasamento plasmático é provavelmente provocado mais por danos funcionais do que anatômicos nestas células (ROTHMAN; ENNIS, 1999).

Existem diversas teorias para explicar os mecanismos imunopatogênicos das formas graves da dengue. A teoria da infecção sequencial, a mais aceita, sugere que anticorpos residuais produzidos durante a primeira infecção são incapazes de neutralizar a nova infecção por outro sorotipo, e esta sob a influência de anticorpos amplificadores resulta em infecção e enfermidade graves. Este fenômeno é chamado de imunoamplificação dependente de anticorpos (HALSTEAD, 1998).

Outro exemplo da presença de anticorpos subneutralizantes é visto quando anticorpos maternos heterofílicos passam pela via transplacentária para os lactentes, expondo os mesmos

a um risco aumentado de desenvolver FHD quando naturalmente infectados (MARTINEZ, 1998). Em 2001, durante a epidemia de FHD ocorrida em Manaus, foram relatados quatro casos em lactentes, e em dois deles foram detectados anticorpos da classe IgG na criança e na mãe (MOURÃO, 2004).

A teoria da modificação de virulência, proposta por Rosen, sugere que os fatores de risco para FHD estão mais relacionados com os genótipos oriundos de mutações e os sorotipos do vírus envolvidos na infecção (ROSEN, 1977).

A intersecção de três fatores, como as áreas de hiperendemicidade, a circulação de múltiplos sorotipos e uma população suscetível a infecções secundárias, aumenta a probabilidade de FHD. Nessas áreas, os mecanismos propostos nas duas teorias citadas acima têm maior probabilidade de acontecer (KOURI, 1987; GUBLER, 1994).

A trombocitopenia é comum na dengue clássica e sempre encontrada na FHD. Os mecanismos propostos e estudados para a plaquetopenia envolvem a inibição da hematopoiese medular e a destruição periférica, causada pela ação de imunocomplexos e/ou pelo sistema de complemento. A fase de progressiva plaquetopenia ocorre no período de defervescência da febre e cerca de dois dias antecedendo o choque. Contudo, tem sido demonstrado que a produção diminuída neste momento tem pouca importância, pois o que se observa é uma medula com um número normal ou aumentado de megacariócitos (SRICHAIKUL, 2000).

A interação de antígeno-anticorpo na superfície plaquetária induziria a agregação das mesmas e postulou-se que a ligação se daria através do receptor Fc das plaquetas com parte da IgG do imunocomplexo, porém outros estudos, demonstraram que a ligação não é primariamente mediada por receptor Fc das plaquetas e que os auto-anticorpos plaquetários são do tipo IgM e não IgG. Na presença destes auto-anticorpos ocorre lise plaquetária via ativação de complemento (LIN, 2001).

Durante a infecção aguda por dengue, os parâmetros da coagulação, tais como contagem de plaquetas, tempo de atividade parcial de tromboplastina (TTPA) e os parâmetros fibrinolíticos, estão alterados. O TTPA está prolongado, enquanto o ativador de plasminogênio está aumentado. Coagulação e fibrinólise estão ativadas, e esta ativação é mais grave na FHD/SCD do que nos pacientes com dengue clássica. O TTPA pode ser usado como um preditor de gravidade da doença. Somente o TTPA, e não o Tempo de protrombina, está prolongado na dengue, o que indica que o defeito ocorra na via intrínseca da coagulação.

Devido ao fato de ocorrer uma hepatite leve na dengue, uma análise de correlação linear e regressão mostrou uma forte associação entre os níveis elevados de transaminases e o TTPA prolongado. A disfunção hepática possivelmente é responsável pela diminuição da síntese de fatores específicos da via intrínseca (LEI et al., 2008).

O comprometimento hepático pelo vírus da dengue pode ser resultado de um efeito direto do vírus sobre os hepatócitos ou de uma resposta imune do hospedeiro contra o vírus (SENEVIRATNE; MALAVIGE; SILVA, 2006).

Observa-se hepatomegalia e elevação das aminotransferases, com predomínio da AST sobre ALT (ROTHMAN; ENNIS, 1999). Alterações histológicas têm sido relatadas em pacientes com FHD/SCD e incluem: necrose hepatocelular, esteatose microvesicular, hipertrofia das células de Kupffer, corpos de Councilman, infiltrado celular do trato portal (BHAMARAPRAVATI, 1967; NIMMANNITYA, 1987).

#### **2.4 Aspectos Clínicos**

As manifestações clínicas da dengue são variáveis, podendo ocorrer desde infecção assintomática ou febre indiferenciada até formas graves com hemorragia e/ou choque (FUNASA, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define dengue como uma enfermidade febril de início agudo com duração de 2-7 dias com dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração, exantema. As manifestações hemorrágicas podem apresentar-se como hemorragias na pele (petéquias, púrpuras e equimoses), gengivorragia, epistaxe, sangramento gastrointestinal (hematêmese, melena e hematoquezia), metrorragia e hematúria (WHO, 1997).

A maioria das infecções por dengue nas crianças é assintomática ou oligossintomática, e muitas vezes difícil de diferenciar de outras doenças febris agudas. Estudo na Tailândia em crianças com rubor facial e febre indiferenciada de curta duração diagnosticou dengue em 35% das crianças (KALAYANAROOJ, 1997), sendo encontrada uma taxa de 90% em período epidêmico num estudo feito anteriormente (TEERARATKUL, 1990).

Dengue clássica é uma afecção de curta duração e relativamente benigna. O quadro clínico vai depender da faixa etária acometida; assim, lactentes e pré-escolares podem apresentar um quadro febril indiferenciado, com erupção maculopapular; enquanto nos

adolescentes, a duração da febre e a sintomatologia são de maior intensidade (OROZCO, 2001).

A febre, geralmente de início abrupto, associa-se aos sintomas clássicos de dengue (cefaléia, artralgia, mialgia), e desaparece em lise. Pode surgir então o exantema, sob todas as formas (pleomorfismo), que não poupa palmas das mãos e plantas dos pés, acompanhado às vezes de prurido intenso. Este foi o sinal mais frequente nas crianças durante a epidemia de Cuba em 1997 (CABALLERO, 2001).

Crianças pequenas costumam apresentar coriza, vômitos, dor abdominal e diarreia, com maior frequência do que os adultos (MARTINEZ, 2008).

A FHD normalmente inicia com os sintomas idênticos aos da dengue clássica, evoluindo com piora do quadro clínico entre o 3º e o 6º dia para as crianças, e entre o 4º e o 6º dia para os adultos. Ocorre a defervescência da febre, dor abdominal intensa, vômitos persistentes, derrames cavitários e hepatomegalia. Há evidência clara de extravasamento de plasma, além de sangramento em diversos órgãos (RIGAU, 2006).

Entre os sinais de alarme associado ao maior risco de desenvolver FHD estão a presença de vômitos persistentes, dor abdominal, hipotensão arterial, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes, extremidades frias, cianose, agitação e/ou letargia, desconforto respiratório (SVS/MS, 2005).

Hammond et al. (2005), estudando uma população de 3.173 casos suspeitos de dengue, composta de crianças e adultos, identificaram infecções secundárias como fator de risco de FHD em crianças, mas não em adultos, sugerindo um padrão de doença com caráter diferente entre adultos e crianças.

Os critérios da Organização Mundial de Saúde para o diagnóstico de FHD são extremamente rigorosos e compreendem: febre ou história recente de febre; presença de manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas; baixa contagem de plaquetas ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ); evidências de extravasamento capilar que podem ser definidos por uma elevação do hematócrito (20% ou mais do nível basal), ou albumina  $< 3,5\text{mg/dl}$ , ou pela presença de derrame pleural ou outras efusões, como ascite ou derrame pericárdico (WHO, 1997).

Tais critérios têm sido questionados por alguns autores, uma vez que eles subestimam a gravidade da doença e foi baseado em estudos pioneiros realizados no Hospital de Crianças em Bangkok, na Tailândia, em 1960, que definiu os padrões da doença naquela época (BANDYOPADHYAY; LUM; KROEGER, 2006).

Na análise de um estudo realizado por Balmaseda et al. (2005), mais de dois terços de todos os adultos com manifestações graves da dengue, não foram classificados como febre hemorrágica da dengue, pela dificuldade de atender os critérios adotados pela OMS (BALMASEDA et al., 2005).

Um estudo realizado no Vietnã com 712 crianças com infecção pelo dengue, discute a precisão da classificação da FHD na diferenciação do dengue clássico da FHD e assinala que petéquias, trombocitopenia e teste do laço positivo fracamente diferenciam essas duas entidades clínicas. Nesse estudo, 18% dos 310 pacientes com choque não apresentavam os quatro critérios da FHD. Numa epidemia recente em Mumbai, Índia, em um período de 3 meses, crianças com suspeita clínica de dengue foram avaliadas prospectivamente, sendo que 39 tiveram confirmação sorológica. A mediana de idade foi de 4,9 anos, e como eram mais graves os pacientes que foram admitidos em hospital infantil, 20 tiveram o diagnóstico de FHD e 18 apresentaram choque. Febre, hepatomegalia, vômitos, sangramentos, *rash* eritematoso, trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas foram as principais alterações encontradas. Os marcadores preditores de choque foram: baixa idade, alteração no sensório, íleo paralítico e alteração no tempo de protrombina. (NOGUEIRA, 2005).

O estado clínico de alguns pacientes se deteriora com falência circulatória, que se apresenta como pulso rápido e fino, hipotensão arterial, pele fria e úmida, e alteração do estado mental, caracterizando a Síndrome do Choque da Dengue. A gravidade da doença está classificada em média (graus I e II) e grave (III e IV) (OPAS, 1994; WHO, 1997). Os graus III e IV são denominados SCD, e o choque pode durar de 12 a 36 horas, sendo reversível ou evoluir para óbito em menos de 24 horas quando não tratado precocemente (SINGHI, 2007). As crianças com choque profundo tornam-se sonolentas, com petéquias na face e cianose perioral (GUBLER, 1998).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da SCD observados em 165 crianças com FHD e SCD na Tailândia foram: sangramento, infecção secundária pelo vírus da dengue e hemoconcentração maior que 22%. Pacientes com um destes fatores de risco devem ser

avaliados com maior frequência para a detecção precoce e tratamento adequado antes da progressão para o choque (TANTRACHEEWATHORN, 2007).

Uma revisão sistemática de 37 trabalhos científicos evidenciou que a prova do laço não distinguiu entre Dengue Clássica (DC) e FHD; a trombocitopenia foi observada em 8,6-96% dos casos; extravasamento de plasma em 6-95% e as manifestações hemorrágicas em 22-93%. A baixa sensibilidade da classificação de FHD pode ser justificada pela falha na repetição de testes ou exame físico em tempo apropriado, pela reposição precoce de terapia intravenosa de líquidos, pela falta de pesquisas adequadas em situação epidêmica e por uma considerável sobreposição de manifestações clínicas nas diferentes apresentações da doença (BANDYOPADHYAY et al, 2006). Esses autores ainda discutem sobre os casos em que o extravasamento de plasma com conseqüente diminuição da perfusão tecidual levando a disfunção orgânica cerebral, hepática e respiratória, não estão representados na classificação de FHD da OMS.

O valor da plaquetopenia  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  utilizado como critério de FHD tem sido observado em casos de dengue clássica, e mesmo em pacientes com a forma grave da doença podem não estar presente, como demonstrado num estudo que analisou 310 casos de síndrome do choque da dengue, onde 4,8% apresentavam níveis de plaquetas acima de  $100.000/\text{mm}^3$  (PHUONG, 2004).

A plaquetopenia não tem correlação com a intensidade do sangramento, nem é esta última causa principal do choque e da morte dos pacientes. Estudos de Nimmannitya demonstraram que apenas 15% dos casos de choque (Grau IV) com plaquetopenia inferior a  $50.000/\text{mm}^3$ , apresentavam sangramentos volumosos (NIMMANNITYA, 1987; SRICHAIKUL & NIMMANNITYA, 2000). Já se foi demonstrado que a intensidade da trombocitopenia se correlaciona com o grau de viremia e com a magnitude da resposta imune (DÍAZ-QUIJANO, 2006).

Os sangramentos cutâneos e das mucosas apresentam graus variados, e podem estar presentes na dengue clássica. Numa revisão sistemática realizada por Díaz-Quijano (2008) sobre fatores preditores de sangramento espontâneo na dengue, foram analisados 24 trabalhos científicos, com a utilização de análise bivariada ou multivariada, abordando as variáveis independentes: fatores de risco, preditores clínicos e laboratoriais. Entre os fatores de risco associados a sangramento espontâneo, a idade não revelou associação, mas a infecção prévia por dengue demonstrou esta associação (DÍAZ-QUIJANO, 2008).

Na análise de um dos trabalhos, a prova do laço mostrou-se positivamente associada ao sangramento espontâneo (OR=2,52) com  $p=0,02$ , e especificidade de 72,9%, no entanto a sensibilidade não foi demonstrada.

Díaz-Quijano (2008) faz referência a um estudo realizado na Colômbia com 790 pacientes, que revelou uma forte associação entre plaquetas abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$  e hemorragia espontânea (OR=2,2; IC95%: 1,5-3,1). Esta associação mostrou-se independente da idade, sexo e tempo de evolução dos sintomas.

As alterações nos mecanismos da coagulação com aumento no tempo de protrombina (TP) e tempo parcial de tromboplastina (TPT) mostraram uma associação positiva em três trabalhos. Os autores sugerem que as anormalidades da coagulação, em combinação com a trombocitopenia profunda e outros efeitos secundários ao choque, como a hipóxia e a acidose, podem levar a uma coagulação intravascular disseminada, a qual conduziria a uma coagulopatia de consumo e ao surgimento de sangramentos maiores (DÍAZ-QUIJANO, 2008).

O aumento da permeabilidade capilar que leva ao extravasamento de plasma pode ser evidenciado por hemoconcentração maior ou igual a 20%, derrames cavitários ou hipoproteinemia. A hemoconcentração tem sido utilizada de rotina, provavelmente por ser mais divulgada e de maior disponibilidade nos serviços públicos, quando comparada à ultrassonografia. A variação do hematócrito demonstra a dificuldade em se utilizar esse parâmetro como critério para confirmação e classificação dos casos suspeitos, que muitas vezes tal critério só se consegue na fase de convalescença (BRITO, 2007). Tem sido proposto que hemoconcentração isoladamente não seja considerada para definição de alterações de permeabilidade capilar, uma vez que o aumento de hematócrito pode ser mascarado em determinadas situações, como administração precoce de fluidos intravenosos e quando há perda excessiva de sangue devido a hemorragias (BANDYOPADHYAY; LUM; KROEGER, 2006).

Kalayanarooj et al (1997) detectaram hemoconcentração maior ou igual a 20% em apenas 12 (48%) de 25 pacientes classificados como FHD, 78% deles classificados em grau I e II. No entanto, mesmo em casos graves há falhas diagnósticas, como verificadas na análise de 54 óbitos confirmados como dengue em epidemia no Rio de Janeiro, Brasil, onde 23 (42%) foram classificados como dengue clássica, reforçando a dificuldade para, mesmo em doença grave, preencher os rígidos critérios da OMS (CASALI, 2004).

A redução da albumina sérica abaixo de 3,5mg/dl é outra evidência de extravasamento capilar, sendo a sua dosagem de fácil execução e baixo custo. Brito et al estudaram 14 casos de FHD para avaliar os diferentes critérios relacionados à alteração de permeabilidade capilar. Ao incluir, juntamente com a hemoconcentração, a dosagem sérica de albumina e a realização de ultrassonografia, observou-se um aumento na sensibilidade para detecção de mais cinco casos de FHD (BRITO, 2007).

Novos estudos para discutir os critérios utilizados pela OMS de casos de FHD são necessários, principalmente redefinindo os pontos de corte utilizados, validando-os com outros métodos de diagnósticos e buscando marcadores preditores de gravidade. A definição adequada de casos de FHD consentirá uma avaliação melhor da doença, e contribuirá para estabelecer o real impacto desta forma grave na população, além de permitir a comparação, de forma fidedigna, de dados provenientes de diferentes regiões do mundo (RIGAU, 2006; DEEN, 2006).

#### **2.4.1 Manifestações clínicas incomuns**

As manifestações clínicas incomuns apresentam alta morbidade ou são potencialmente fatais, e incluem: encefalite, insuficiência hepática, glomerulonefrite e miocardite (GULATI, 2007).

Dentre as manifestações incomuns pelo vírus da dengue, o envolvimento do sistema nervoso central pode ocorrer tanto na dengue clássica quanto na FHD. Na DC, os sintomas neurológicos vão da irritabilidade e depressão, passando pela paralisia mononeural até encefalites com ataques e morte (GUBLER, 1983).

Na FHD, a encefalopatia pode resultar de anóxia cerebral, edema, hemorragia intracraniana e oclusão vascular. Ela pode ser causada por insuficiência hepática aguda e edema associado a extravasamento pela vasculatura cerebral; no entanto, na DC, a patogênese não é muito clara (GUZMÁN, 2002).

Os sintomas descritos são desde rigidez de nuca, paralisia mononeural até encefalite com convulsões. A ocorrência de encefalite devido à invasão direta do cérebro é rara. Um estudo com 378 pacientes vietnamitas com suspeita de infecção do SNC observou que 4,2% estavam infectados pelo vírus da dengue (SOLOMON, 2000). Em um outro estudo foram analisados os resultados de exame do líquido cefalorraquidiano de 13 pacientes com dengue e

manifestações neurológicas; sete pacientes apresentaram encefalite, dois mielite e quatro síndrome de Guillain-Barré (SOARES, 2006).

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM) é uma manifestação neurológica raramente associada à dengue. Um dos casos de ADEM foi relatado por Brito (2007) em uma paciente de 37 anos, que após 5 dias do início do quadro febril e sintomas compatíveis com dengue começou a apresentar dificuldade para pronunciar algumas palavras, evoluindo com diminuição de força na mão esquerda e sensação de peso na perna esquerda, com alteração da marcha. As plaquetas e a função hepática encontravam-se normais. A etiologia foi confirmada pelo RT-PCR no líquido, comprovando a presença do sorotipo 3 do vírus da dengue, o que diferencia este relato pela raridade deste achado. A RNM detectou importante dano estrutural (BRITO et al., 2007).

O envolvimento hepático pelo vírus do dengue apresenta-se normalmente por hepatomegalia e elevação das aminotransferases, e tem sido descrito desde 1967 (MUNASINGHE, 1967). A insuficiência hepática aguda é uma apresentação comum em crianças do sudeste asiático, com doença febril aguda e alteração das enzimas hepáticas, devendo a infecção pelo vírus da dengue ser considerada (KUMAR, 2008). Kalayanarooj et al (1996) descreveram uma maior elevação dos níveis de AST e ALT na dengue, quando comparada com outras doenças febris na Tailândia (KALAYANAROOJ, 1996). Souza et al analisaram 1585 casos de dengue confirmados sorologicamente no Brasil, e encontraram que 44,5% tinham alterações das transaminases de no mínimo três vezes o valor de referência (16,9%), até dez vezes o valor normal (3,8%) (SOUZA, 2004).

A colecistite alitiásica é definida pela presença de febre, dor no quadrante superior direito, sinal de Murphy positivo, espessamento da parede da vesícula biliar acima de 3,5mm e ausência de cálculos no interior da vesícula, diagnosticados pela ultrassonografia. Tem sido associada à maior gravidade da dengue, e por vezes, aparece junto com derrames cavitários. O quadro é autolimitado, não necessitando de intervenção cirúrgica (WU, 2003; KHOR, 2006).

A insuficiência renal aguda é rara, e quando presente, principalmente na SCD, leva à necrose tubular aguda.

Manifestações cardíacas são descritas, tais como as arritmias cardíacas, e têm sido atribuídas à miocardite viral, mas o mecanismo exato não está bem elucidado (GULATI, 2007).

Embora as manifestações cardíacas específicas da dengue sejam raras, a depressão da função miocárdica é frequente na FHD/SCD, portanto uma adequada abordagem da instabilidade hemodinâmica associada à dengue requer não somente uma significativa expansão volêmica, mas também avaliação e tratamento da disfunção ventricular, como no tratamento atual da sepse (PESARO, 2007).

Em um estudo realizado na Colômbia, de 913 crianças com diagnóstico de FHD entre 1992 e 2004, foram encontrados 168 pacientes que apresentaram manifestações incomuns. As mais frequentes foram as manifestações hepáticas, 53(27%), e neurológicas, 49(25%). Outras relatadas são: renais, 14(7%); cardíacas, 15(8%); pulmonares, 18(9%); colecistite alitiásica, 18(9%); síndrome hemofagocítica, 5(2,5%); pancreatite, 2(1%); e 21 casos de abdome agudo (11%). Faleceram 10 pacientes (MÉNDEZ, 2006).

Outras manifestações clínicas incomuns são encontradas na dengue, e por ser uma doença de apresentação variada e multissistêmica, é necessário conhecê-las para um diagnóstico clínico precoce e tratamento apropriado (GULATI, 2007).

## **2.5 Diagnóstico laboratorial**

A abordagem laboratorial para investigação da dengue pode abranger diferentes tipos de exames, dependendo da gravidade do quadro clínico.

O hemograma é um recurso muito importante no início e no seguimento da dengue, porque permite avaliar o hematócrito e a contagem de plaquetas, ambos parâmetros de gravidade da doença (MARTÍNEZ-VEGA, 2006). No leucograma, frequentemente, encontra-se leucopenia com linfocitose e atipia celular; podendo ocorrer leucocitose e neutrofilia na fase precoce (GUBLER, 1998).

O aumento do hematócrito acima de 20% pode ser indicativo de hemoconcentração, no entanto, a ausência de um exame prévio para se ter como valor basal dificulta este diagnóstico. Estudos realizados em pacientes pediátricos com hematócrito elevado isolado poderia ser um critério diagnóstico de FHD, porém a prevalência de anemia em cada população, impede a determinação de um ponto de corte como valor absoluto (DÍAZ-QUIJANO, 2006).

A trombocitopenia é um achado comum na dengue e sua intensidade correlaciona-se com o grau de viremia e a resposta do hospedeiro (DÍAZ-QUIJANO, 2006). Em uma

epidemia pelo vírus DENV-4, 34% dos pacientes tinham plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup> (DIETZ, 1996).

Os exames laboratoriais a serem solicitados vão depender do quadro clínico, da estrutura do serviço de saúde, do tipo de atendimento (ambulatorial ou com hospitalização), e podem incluir as aminotransferases, a dosagem sérica de albumina, o coagulograma completo, uréia, creatinina, ionograma (MARTÍNEZ, 2008).

Muitos testes estão disponíveis para o diagnóstico da infecção pelo dengue, incluindo para o isolamento viral (linhagens de células de mosquito, técnica de inoculação de mosquito e cultura de células da medula óssea), para o diagnóstico sorológico (teste de inibição de hemaglutinação (HI), ELISA, teste de fixação de complemento, teste de neutralização, ensaio imunoenzimático de captura de antígeno), e métodos de diagnóstico molecular (reação em cadeia da polimerase -PCR) (GUZMÁN, 1996).

O período da doença em que o paciente se encontra deve ser levado em consideração para a escolha do tipo mais apropriado de teste a ser utilizado e se fazer uma correta interpretação dos resultados obtidos (KAO et al., 2005).

O isolamento viral tem custo alto e não deve ser usado como rotina, sendo o melhor método para identificar o sorotipo do vírus e útil no contexto de vigilância epidemiológica. A coleta de sangue deve ser feita entre o terceiro e o quarto dia a fim de se respeitar a fase virêmica da doença (DE PAULA, 2004; KAO et al., 2005).

O método imunoenzimático (ELISA) tem sido utilizado na rotina em substituição a HI, pela alta sensibilidade e facilidade de uso, para detecção de imunoglobulinas IgG e IgM. A técnica imunoenzimática de captura de IgM (MAC-ELISA) é a mais útil para a vigilância epidemiológica da dengue e FHD/SCD (DE PAULA, 2004). Em casos suspeitos de dengue, a presença de anticorpos IgM anti-dengue indica infecção recente. A detecção de IgM não é útil para a determinação do sorotipo devido à reação cruzada com outros sorotipos do vírus dengue e Flavivírus (GUZMÁN; KOURÍ, 2002).

O método ELISA para detecção de anticorpos anti-IgG é comumente usado para diferenciar os casos quanto ao tipo de infecção, primária ou secundária. Não é muito específico, apresenta reações cruzadas com outros Flavivírus e como o IgM, não permite a determinação do sorotipo. É útil em estudos soro-epidemiológicos (DE PAULA, 2004; KAO et al., 2005).

A detecção dos vírus da dengue pela reação em cadeia da polimerase (PCR) é um método mais sensível e rápido que o isolamento em cultivo de células, uma vez que amplifica ácido nucléico mesmo de vírus inativado e não depende nem do crescimento viral nem do desenvolvimento de anticorpos (KAO et al., 2005).

Várias abordagens da técnica de PCR têm sido desenvolvidas, tais como RT-PCR, *nested*-PCR e PCR em tempo real, e estão sendo utilizadas no diagnóstico da dengue. Diferentes protocolos de amplificação genômica utilizando RT-PCR foram descritos, entre eles os de Lanciotti et al. (1992). Deve ser realizado até o quinto dia da doença, e permite identificar, na vigência da epidemia, o sorotipo responsável ou detectar a presença de novo sorotipo na região (LANCIOTTI et al., 1992; KAO et al., 2005).

### **2.5.1 Diagnóstico por imagem**

O estudo radiológico do tórax permite detectar a presença de derrame pleural, cardiomegalia e outras alterações torácicas. A ultrassonografia (US) tem sido realizada para identificar o extravasamento de líquidos, que pode ser ascite, derrame pleural e pericárdico, além de espessamento da parede da vesícula biliar (MARTÍNEZ, 2008).

Bhamarapravati et al. realizaram autópsias em 100 casos de FHD, e os achados patológicos mais frequentes foram a presença de coleções de fluidos no tórax, abdome, saco pericárdico e outros compartimentos do corpo, e hemorragias petequiais (BHAMARAPRAVATI, 1967).

Vários estudos demonstram a alta prevalência destes achados nos pacientes com FHD. Um estudo prospectivo analisou a relação entre a gravidade da FHD e os achados ultrassonográficos em 148 crianças com faixa etária entre 5 meses e 14 anos. A US evidenciou, nos casos de grau I e II de FHD, a presença de derrame pleural (30%), ascite (34%), espessamento da parede da vesícula biliar maior que 3mm (32%), hepatomegalia (49%) e esplenomegalia (16%). No grupo de pacientes com graus III e IV, derrame pleural, ascite e espessamento da parede da vesícula biliar foram detectados em 95% dos casos, hepatomegalia (56%), esplenomegalia (16%), e acúmulo de líquidos nas áreas perirenais (77%) (SETIAWAN et al., 1998).

Apesar de ser um método não-invasivo, de custo relativamente baixo, a US não possibilita evidenciar uma permeabilidade vascular iminente. Existem estudos com o uso da Pletismografia da Congestão Venosa (VCP), que pode detectar a fragilidade endotelial,

através da avaliação dos parâmetros da permeabilidade microvascular das panturrilhas. Gamble et al sugerem que a permeabilidade microvascular básica das crianças seja consideravelmente mais alta do que a dos adultos, e isto poderia explicar, ainda que parcialmente, o motivo pelo qual a FHD é observada mais frequentemente em crianças (GAMBLE,2000).

Ainda não há nenhum teste que preveja de maneira precisa o extravasamento vascular, hipovolemia ou choque na dengue. A experiência clínica e a avaliação criteriosa são essenciais para um diagnóstico precoce e o manejo adequado do paciente (HALSTEAD, 2007).

## **2.6 Prognóstico**

A mortalidade nos pacientes com FHD ou SCD pode chegar a 40-50%. Um diagnóstico precoce e uma terapia de suporte adequada reduzem a taxa de mortalidade a 1%. A escassez de equipes médicas capacitadas leva a um aumento da taxa de mortalidade (SINGHI, 2007).

Na epidemia do estado do Rio de Janeiro em 2008 foram notificados mais de 240.000 casos de DC, 1364 casos de FHD, 169 óbitos confirmados. Quase metade dos casos de FHD ocorreu na faixa etária menor de quinze anos de idade e o risco de morrer foi cinco vezes maior em crianças (Rio de Janeiro, 2008).

A magnitude e a gravidade da dengue no Brasil e nos outros países tropicais indicam a necessidade de investimentos em pesquisa direcionados à redução da letalidade e para o controle do *Aedes aegypti* (FARRAR et al., 2007; BARRETO, 2008).

A dengue continua sendo um diagnóstico de desafio, especialmente em crianças, e porque não temos ainda uma vacina eficaz ou um tratamento antiviral específico, ficando a luta contra a doença limitada ao controle do vetor e ao tratamento dos sintomas (CÓRDOBA, 2007).

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo geral**

- Descrever as manifestações clínicas e achados laboratoriais em crianças menores de 15 anos com dengue internadas no Hospital Universitário Lauro Wanderley em João Pessoa entre 2007-2009.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Verificar a distribuição das formas clínicas de dengue, segundo a OMS, em pacientes internados durante o período de 2007-2009;
- Verificar a frequência dos sinais de alarme para a Febre Hemorrágica da Dengue;
- Descrever as alterações laboratoriais, radiológicas e ultrassonográficas.

## 4. O desenho do estudo

O desenho do estudo foi do tipo: descritivo, observacional, retrospectivo (2007 e 2008) e prospectivo (janeiro a setembro de 2009). O trabalho é uma série de casos, realizado durante o período de janeiro de 2007 a setembro de 2009 com crianças menores de 15 anos internadas com suspeita de dengue no serviço de Doenças Infecto-Contagiosas (DIC) do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), localizado no Campus I da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). O serviço de DIC funciona em plantões de 24 horas, com Residência Médica em Infectologia credenciada pelo MEC, sendo referência em doenças infecciosas no estado da Paraíba. Possui 40 leitos destinados ao atendimento de adultos e crianças.

## 5. Operacionalização da pesquisa

Foram utilizados formulários padronizados (Apêndice 10.2) preenchidos retrospectivamente a partir das informações contidas nos prontuários dos anos de 2007 e 2008, e prospectivamente durante o acompanhamento dos pacientes em 2009 com término em setembro de 2009. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

Os médicos do plantão ao identificarem um caso suspeito preenchiam o formulário padronizado, avaliavam clínica e laboratorialmente o paciente na admissão e subsequentemente nos dias em que permanecia internado, até a alta hospitalar.

Amostras de sangue foram coletadas no primeiro dia de atendimento e durante a internação quando necessário, assim como a realização de exames de imagem (radiografia do tórax e ultrassonografia do abdome), seguindo o protocolo de atendimento aos pacientes com dengue do Ministério da Saúde. A confirmação da doença foi por sorologia, através de ELISA de captura de IgM anti-dengue, realizada no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-PB). Em alguns casos, o diagnóstico foi clínico-epidemiológico.

O caso suspeito de dengue foi considerado, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como os pacientes que apresentavam uma doença febril aguda, de início abrupto, com dois ou mais dos seguintes sintomas e sinais: cefaléia, prostração, mialgia, artralgia, dor retroorbitária, exantema maculopapular, associados ou não à presença de hemorragias (epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia e outros).

Considerou-se casos com diagnóstico de febre hemorrágica da dengue, os pacientes com os seguintes critérios da OMS: 1. Presença de febre por 7 dias ou menos; 2. Trombocitopenia  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ; 3. Manifestação hemorrágica; 4. Extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar representado por hemoconcentração ( $\geq 20\%$ ) ou presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia/hipoalbuminemia.

A presença de manifestações hemorrágicas ocorre no final do período febril e não é exclusiva da febre hemorrágica da dengue, podendo ser enquadrado como dengue clássica com manifestações hemorrágicas.

Dengue com complicações foi definida como todo caso que não se enquadrava nos critérios de FHD e quando a classificação de dengue clássica foi insatisfatória, dado o potencial de risco. A presença de um dos itens a seguir caracterizava o quadro: alterações neurológicas; disfunção cardiorrespiratória; insuficiência hepática; plaquetopenia igual ou inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>; hemorragia digestiva; derrames cavitários; leucometria igual ou inferior a 1000/mm<sup>3</sup>; óbito.

## **5.1 População da pesquisa**

### **5.1.1 População alvo**

Crianças menores de 15 anos internadas no serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital Universitário Lauro Wanderley com suspeita de dengue.

### **5.1.2 Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra**

A amostra do presente estudo é por conveniência, composta por crianças menores de 15 anos internadas no HULW no período de 2007-2009.

Foram incluídos os pacientes com quadro clínico compatível com dengue, considerado caso suspeito, após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão:

- Crianças com diagnóstico de dengue descartado durante a internação;
- Crianças que receberam alta antes da execução dos exames;
- Óbito antes da execução dos exames.

## **5.2 Definição das variáveis e coleta de dados**

### **5.2.1 Operacionalização e categorização das variáveis**

5.2.1.1 Variável estudada DENGUE:

- Dengue Clássica (DC);
- Febre Hemorrágica da Dengue (FHD);
- Dengue Clássica com manifestações hemorrágicas (DCMH);

- Dengue com complicações (DCC).

### **5.2.2 Métodos de coleta e processamento de dados**

O software EpiInfo, versão 3.4, foi utilizado na construção de um banco de dados para as variáveis coletadas retrospectivamente de formulário preenchido a partir de informações dos prontuários no ano de 2007 e 2008, e prospectivamente no ano de 2009 durante a internação do paciente. As informações contidas no banco de dados foram transferidas para o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) – versão 13.0. As variáveis estudadas foram mensuradas nos níveis das escalas: nominal e ordinal (variáveis qualitativas) e intervalar ou da razão (variáveis quantitativas). Inicialmente, efetuou-se a codificação das variáveis pertinentes, e procedeu-se a consistência dos dados. A seguir, para o levantamento da caracterização demográfica dos pacientes em relação às variáveis inerentes ao objeto de estudo, procedeu-se à análise estatística através da construção de tabelas de frequências simples, medidas descritivas, cruzamentos de variáveis (tabelas de frequências conjuntas) e gráficos estatísticos pertinentes.

### **5.2.3 Padronização das técnicas**

Os dados coletados foram armazenados e analisados em banco de dados elaborado segundo o formulário da pesquisa utilizando pacote estatístico software EPIINFO versão 3.4.1 com uso do sub-programa CHECK para verificação automática dos erros durante a dupla entrada dos dados.

## 6. Artigo

### **“Manifestações clínicas e laboratoriais em crianças com dengue internadas no Hospital Lauro Wanderley, João Pessoa-PB”**

Luciana Holmes Simões<sup>1,2</sup>, Ana Isabel Vieira Fernandes<sup>2</sup> e Vera Magalhães da Silveira<sup>1,3</sup>,  
Mestrado de Medicina Tropical/ Universidade Federal de Pernambuco

1. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical/ Universidade Federal de Pernambuco
2. Departamento de Promoção da Saúde/ Universidade Federal da Paraíba
3. Departamento de Medicina Tropical/ Universidade Federal de Pernambuco

#### CORRESPONDÊNCIA:

Luciana Holmes Simões

Rua: Manoel Bezerra Cavalcante, 97/102, Manaíra, João Pessoa-PB

E-mail: holmes.luciana@gmail.com

Telefones: (83)32463670/99810375

Este artigo será enviado para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

## RESUMO

Estudo descritivo das manifestações clínicas e laboratoriais de crianças menores de 15 anos com dengue, em João Pessoa, PB, entre 2007-2009. Foram estudadas 136 crianças internadas no Hospital Universitário Lauro Wanderley, com dados obtidos de prontuários, utilizando formulário padronizado. Dos 136 pacientes, 69% apresentavam idade entre 3 a 12 anos, com prevalência de 53% do sexo masculino. Os sintomas mais observados foram: febre (99,3%), vômitos (77,9%), cefaléia (52,9%), exantema (38,2%) e mialgia (31,6%). A presença de petéquias foi observada em 48 (45%) pacientes, sendo o sangramento espontâneo mais frequente e entre os sinais de alarme, a dor abdominal em 83 (79,7%). A média da hemoglobina foi 12,2 g/dl, do hematócrito de 37,4% e da albumina de 3,19 g/dl. O nível de plaquetas menor que 100.000 cel/mm<sup>3</sup> foi encontrado em 94,8% dos casos. A TGO apresentou-se alterada em 93% dos pacientes e a TGP em 59%. O derrame pleural à direita ocorreu em 54% das alterações radiológicas e as principais alterações ultrassonográficas foram ascite (74%), derrame pleural à direita (36%) e espessamento da vesícula biliar (32%). A sorologia para dengue foi realizada em 89 crianças, com 92% reagentes. Quanto à classificação final, utilizando-se os critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a Febre Hemorrágica da Dengue foi confirmada em 74,2% dos pacientes internados. A faixa etária infantil tem se apresentado como um novo padrão epidemiológico no Brasil. Os sinais e sintomas e exames simples de laboratório podem ajudar a detectar precocemente dengue grave em crianças.

**Palavras-chave:** Dengue. Crianças. Febre hemorrágica. Aspectos clínicos.

## ABSTRACT

Descriptive study of clinical and laboratory features of children under 15 years with dengue in João Pessoa, between 2007-2009. We studied 136 children hospitalized at University Hospital Lauro Wanderley, with data obtained from medical records using a standardized form. Of the 136 patients, 69\5 were aged 3-12 years, with a prevalence of 53% of males. The most frequent symptoms were fever (99.3%), vomiting (77.9%), headache (52.9%), rash (38.2%) and myalgia (31.6%). The presence of petechiae was observed in 48 (45%) patients, with more frequent and spontaneous bleeding from the warning signs, abdominal pain in 83 (79.7%). The average hemoglobin was 12.2 g / dl, hematocrit 37.4% and albumin 3.19 g / dl. The level of platelets less than 100,000 cells / mm<sup>3</sup> was found in 94,8% of cases. The TGO was changed in 93% of patients and ALT in 59%. The right pleural effusion occurred in 54% of the radiological and ultrasound were the main changes ascites (74%), right pleural effusion (36%) and thickening of the gallbladder (32%). Serology for dengue was performed in 89 children with 92% reagent. As for the final classification, using the criteria recommended by the World Health Organization (WHO), Dengue Hemorrhagic Fever was confirmed in 74.2% of hospitalized patients. The child's age group has emerged as a new epidemiological pattern in Brazil. The signs and symptoms and simple laboratory tests can help detect early severe dengue in children.

**Keywords:** Dengue. Children. Dengue hemorrhagic fever. Clinical aspects.

## **Introdução**

A dengue é uma doença infecciosa aguda, transmitida por um mosquito (*Aedes aegypti*) e causada por um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), que nas décadas recentes se transformou num grave problema de saúde pública mundial. Em muitos países, acomete principalmente crianças, sendo uma importante causa de hospitalização e morte infantil no sudeste asiático<sup>1</sup>.

Apresenta amplas manifestações clínicas, desde um quadro febril inespecífico, classificado clinicamente como febre da dengue (FD), até manifestações graves como febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD), que podem levar ao óbito<sup>2</sup>.

A incidência e prevalência da dengue tem aumentado em áreas endêmicas e é frequente durante as epidemias entre as doenças febris na infância. Tem se observado uma mudança na distribuição por idade, com aumento do número de casos em menores de 15 anos, predominando as formas graves da doença<sup>3</sup>.

Desde que a doença foi introduzida no Brasil há registros de infecções todos os anos, com a maior concentração das notificações no primeiro semestre. Na Paraíba observa-se um estado endêmico no padrão epidemiológico, caracterizado por meses de alta e baixa endemicidade. Em especial no município de João Pessoa, o comportamento temporal da dengue nos últimos anos tem apresentado picos de incidência entre março e julho<sup>4,5</sup>.

Por ser uma doença de variada apresentação clínica e evolução aguda, especialmente em crianças, há importância no diagnóstico precoce da dengue para o manejo adequado. Desse modo, pode-se prevenir e/ou tratar as complicações e formas graves, diminuindo a morbidade e mortalidade neste grupo etário.

O presente estudo tem como principal objetivo descrever os casos de dengue em crianças menores de 15 anos internadas em Hospital Universitário do Nordeste, analisando-se as principais manifestações clínicas e os achados laboratoriais.

## **Pacientes e Métodos**

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo série de casos, realizado durante o período de janeiro de 2007 a setembro de 2009 com crianças menores de 15 anos internadas com suspeita

de dengue no serviço de Doenças Infecto-Contagiosas (DIC) do Hospital Universitário Lauro Wanderley, localizado em João Pessoa, no Campus I da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Foram utilizados formulários padronizados preenchidos retrospectivamente a partir das informações contidas nos prontuários dos anos de 2007 e 2008, e prospectivamente durante o acompanhamento dos pacientes em 2009 com término em setembro de 2009. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

Os médicos do plantão ao identificarem um caso suspeito preenchiam o formulário padronizado, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo responsável legal, avaliavam clínica e laboratorialmente o paciente na admissão e subsequentemente nos dias que permanecia internado, até a alta hospitalar.

Amostras de sangue foram coletadas no primeiro dia de atendimento e durante a internação quando necessário, assim como a realização de exames de imagem (radiografia do tórax e ultrassonografia do abdome), seguindo o protocolo de atendimento aos pacientes com dengue do Ministério da Saúde. A confirmação da doença foi realizada com exame sorológico, através de método imunoenzimático com captura da IgM anti-dengue, realizada no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-PB). Em alguns casos foi realizado o diagnóstico clínico-epidemiológico.

O caso suspeito de dengue foi considerado, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como os pacientes que apresentavam uma doença febril aguda, de início abrupto, com dois ou mais dos seguintes sintomas e sinais: cefaléia, prostração, mialgia, artralgia, dor retroorbitária, exantema maculopapular, associados ou não à presença de hemorragias (epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia e outros)<sup>6</sup>.

Considerou-se casos de febre hemorrágica da dengue, os pacientes que apresentavam os seguintes critérios da OMS: 1. Presença de febre por 7 dias ou menos; 2. Trombocitopenia  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ; 3. Manifestação hemorrágica; 4. Extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar representado por hemoconcentração ( $\geq 20\%$ ) ou presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia/hipoalbuminemia (albumina  $< 3,5 \text{ g/dl}$ )<sup>6</sup>.

A presença de manifestações hemorrágicas ocorre no final do período febril e não é exclusiva da febre hemorrágica da dengue, podendo ser enquadrado como dengue clássica com manifestações hemorrágicas.

Dengue com complicações foi definida como todo caso que não se enquadrava nos critérios de FHD e quando a classificação de dengue clássica foi insatisfatória, dado o potencial de risco. A presença de um dos itens a seguir caracterizava o quadro: alterações neurológicas; disfunção cardiorrespiratória; insuficiência hepática; plaquetopenia igual ou inferior a  $50.000/\text{mm}^3$ ; hemorragia digestiva; derrames cavitários; leucometria igual ou inferior a  $1000/\text{mm}^3$ ; óbito.

O software EpiInfo, versão 3.4, foi utilizado na construção de um banco de dados com as informações colhidas em formulário padronizado. As informações contidas no banco de dados foram transferidas para o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) – versão 13.0. As variáveis estudadas foram mensuradas nos níveis das escalas: nominal e ordinal (variáveis qualitativas) e intervalar ou da razão (variáveis quantitativas). Inicialmente, efetuou-se a codificação das variáveis pertinentes, e procedeu-se a consistência dos dados. A seguir, para o levantamento da caracterização demográfica dos pacientes em relação às variáveis inerentes ao objeto de estudo, procedeu-se à análise estatística através da construção de tabelas de frequências simples, medidas descritivas, cruzamentos de variáveis (tabelas de frequências conjuntas) e gráficos estatísticos pertinentes.

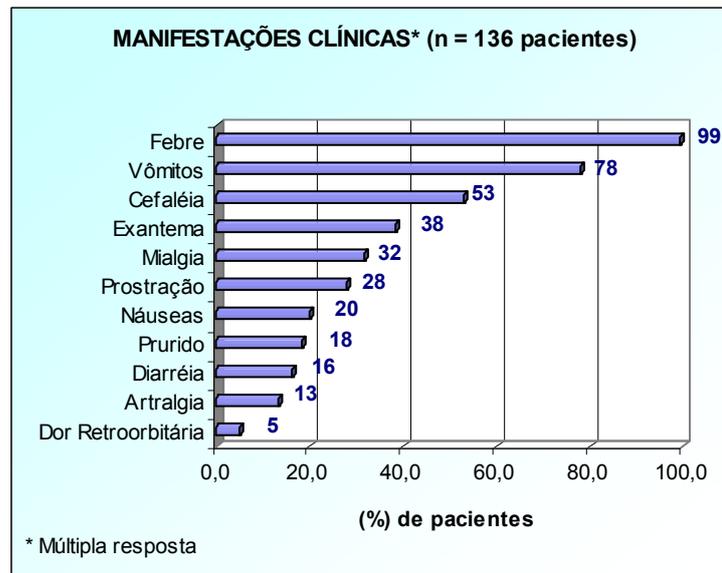
## **Resultados**

Durante o período do estudo foram incluídos 136 pacientes com suspeita de dengue. Na Tabela 1, é apresentado o perfil demográfico e clínico das crianças internadas no HULW. O maior número de casos procedeu do Sertão Paraibano (39,7%). A faixa etária variou de 0 a 15 anos, com 69% entre 3 a 12 anos. O sexo masculino foi 53% (72) dos pacientes e 47% (64) do sexo feminino, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p\text{-valor} < 0,05$ ). A média de dias de doença ao internar foi 5,4 dias, e média de 5,3 dias do tempo de internação total.

**Tabela 1.** Perfil Demográfico/Internação das crianças internadas no HULW, 2007-2009 (n = 136)

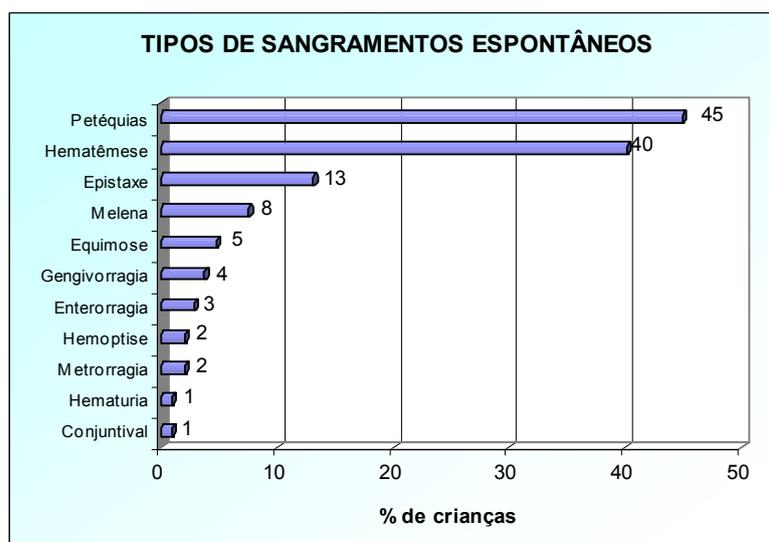
PERFIL DEMOGRÁFICO/CLÍNICO	Total	
	n	%
<b>FAIXA ETÁRIA</b>		
0  --- 3 anos	17	12,5
3  --- 6 anos	26	19,1
6  --- 9 anos	39	28,7
9  --- 12 anos	28	20,6
12  ---  15 anos	26	19,1
Total*	136	100
Média	7,3 anos	
D. Padrão	±4,0 anos	
<b>DIAS DE INTERNAÇÃO</b>		
Até 4 dias	53	39,0
5 a 9 dias	77	56,6
10 ou + dias	6	4,4
Total	136	100
Média	5,3 dias	
D. Padrão	±2,5 dias	
<b>DIAS DE DOENÇA AO INTERNAR</b>		
Até 4 dias	45	33,1
5 a 9 dias	85	62,5
10 ou + dias	6	4,4
Total	136	100
Média	5,4 dias	
D. Padrão	±2,4 dias	

A Figura 1 contém as principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com dengue. A febre foi o sintoma mais comum, ocorrendo em 99,3% (135), seguido de vômitos (77,9%) (106), cefaléia (52,9%) (72), exantema (38,2%) (52), e mialgia (31,6%) (43).



**Figura 1.** Manifestações clínicas dos pacientes c/ dengue

Como apresentado na Figura 2, observa-se por ordem de citação os cinco principais tipos de sangramentos espontâneos: petéquias (45%) (48), hematêmese (40%) (43), epistaxe (13%) (14), melena (8%) (8) e equimose (5%) (5).



**Figura 2.** Tipos de sangramentos espontâneos

A Tabela 2 descreve os sinais de alarme, com o predomínio da dor abdominal (79,7%) (94), seguida de hemorragias importantes (41,5%) (49), vômitos persistentes (28,8%) (34), hepatomegalia dolorosa (15,3%) (18) e agitação e/ou letargia (12,7%) (15).

**Tabela 2.** Sinais de alarme de pacientes internos com dengue no HULW.

SINAIS DE ALARME	Total	
	n	%
1. Dor abdominal	94	79,7
2. Hemorragias importantes (hematêmese ou melena)	49	41,5
3. Vômitos persistentes	34	28,8
4. Hepatomegalia dolorosa	18	15,3
5. Agitação e/ou letargia	15	12,7
6. Desconforto respiratório	14	11,9
7. Aumento repentino do hematócrito	12	10,2
8. Diminuição de diurese	6	5,1
9. Hipotensão postural	4	3,4
10. Pulso rápido e fino	3	2,5
11. Hipotensão arterial	2	1,7
Total de casos = 118	118	100

As medidas descritivas das alterações laboratoriais estão no Quadro 1. A média da hemoglobina foi 12,25 g/dl, do hematócrito de 37,39% e da albumina de 3,19g/dl. A média da plaqueta foi 97.000 cel/mm<sup>3</sup> e valores menores que 100.000 cel/mm<sup>3</sup> foram encontrados em 94,8% (129) dos casos. As aminotransferases mostraram-se alteradas, sendo a TGO em 93% (124) dos pacientes e a TGP em 59% (77) deles.

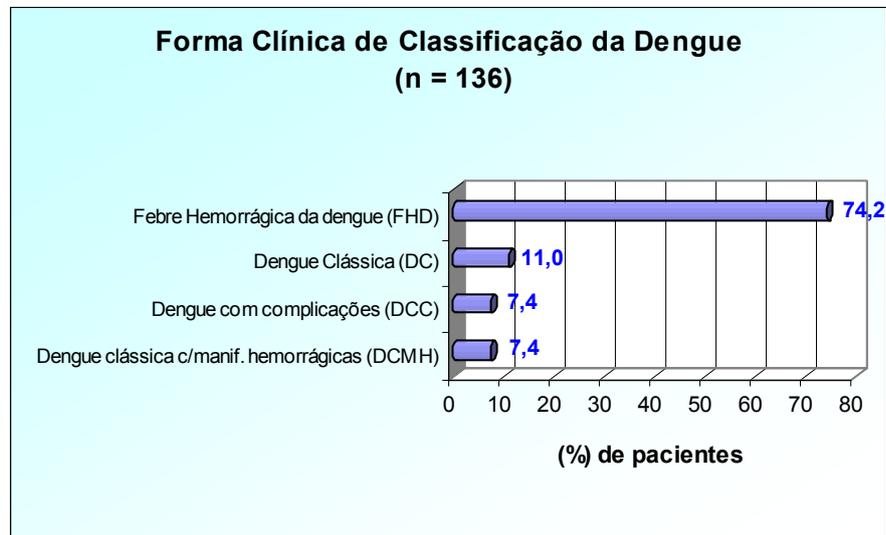
**QUADRO 1.** Medidas descritivas: resumo das alterações laboratoriais

SEGUIMENTO (5 medidas)	MEDIDAS DESCRITIVAS						
	N Válido	Missing	Média	Mediana	D. Padrão	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (g/dl)	136	0	12,25	12,38	1,396	8,5	16,2
Hematócrito (%)	136	0	37,39	37,76	4,051	26,2	47,9
Leucócito (cel/mm <sup>3</sup> )	136	0	6362,48	5899,17	2615,275	1603,3	17802,0
Plaqueta (cel/mm <sup>3</sup> )	136	0	97125,34	90158,33	51014,051	30060,0	316666,7
TGO (UI/L)	133	3	132,03	100,33	107,030	25,0	799,3
TGP (UI/L)	132	4	82,74	52,58	87,992	12,0	553,8
Albumina (g/dl)	125	11	3,19	3,20	0,447	2,1	4,7

A radiografia do tórax foi realizada em 57 pacientes, e destes 39 (68%) apresentaram alteração, enquanto 18 (38%) foram normais ( $X^2 = 11,71$  e  $p = 0,001$ , indicando diferença significativa). Os tipos de alterações ocorridas nos 39 pacientes foram: derrame pleural à direita (54%) (21), derrame pleural bilateral (38%) (15) e derrame pleural à esquerda (8%) (3). A ultrassonografia de abdome mostrou alterações em 50 pacientes, dos 65 que realizaram este exame ( $X^2 = 18,846$  e  $p = 0,001$ , havendo diferença significativa). As alterações encontradas foram: ascite (74%) (37), derrame pleural à direita (36%) (18), vesícula biliar com parede espessada (32%) (16) e hepatomegalia (12%) (6).

Das 136 crianças suspeitas de dengue, a sorologia foi realizada em 89 delas (65%), sendo reagente em 92% (82 crianças) e apenas 8% (7 crianças) não reagente.

A Figura 3 apresenta a forma clínica de classificação da dengue para os 136 pacientes internos no HULW, por ordem de ocorrência:



**Figura 3.** Forma clínica de classificação da dengue

De acordo com os critérios da OMS, “Febre Hemorrágica da Dengue” foi o tipo de forma clínica de classificação da dengue mais predominante para os pacientes internados com suspeita de dengue, resultando em 74,2% (101 pacientes). As outras formas clínicas assim se distribuíram: 15 casos de Dengue Clássica (11%), 10 casos de Dengue com complicações (7,4%) e 10 casos de Dengue clássica com manifestações hemorrágicas (7,4%). Ocorreu um óbito no ano de 2009.

## Discussão

O acometimento da dengue por faixa etária tem demonstrado resultados diferentes dependendo da região estudada. No Brasil, muitos estudos apontam a dengue como doença prevalente em adultos e mais recentemente o risco tem aumentado nos grupos etários mais jovens (crianças e adolescentes), com maior frequência das formas graves, assim como é observado na Ásia<sup>7</sup>.

A análise dos resultados obtidos no presente estudo realizado entre 2007-2009 em 136 crianças internadas com dengue permite identificar a mudança no comportamento da doença em relação à faixa etária, com 69% dos casos acometendo crianças entre 3 a 12 anos de idade

e predomínio do sexo masculino (53%), sem significância estatística entre os sexos, coincidindo com dados de epidemia no Paquistão. Em Porto Rico nos anos de 91 a 94, a razão por sexo com FHD foi de 1:1, e foi também observada por Nimmammitya, na Tailândia, com casos mais severos ocorrendo nas mulheres<sup>8,9,10</sup>.

Dentre as manifestações clínicas, a febre predominou com 99,3%, seguida de vômitos (77,9%), cefaléia (52,9%), exantema (38,2%) e mialgia (31,6%). A duração da febre foi em média de 5 dias. Estudos como o de Guzmán e cols. em Cuba, observaram que a febre esteve presente em 97% das crianças, enquanto o de Gonzáles e Méndez demonstraram febre em 100% dos pacientes<sup>11,12</sup>.

No trabalho realizado por Dhooria e cols, as petéquias corresponderam a 85% das manifestações hemorrágicas, coincidindo com dados deste estudo, mas Ahmed e Rachel et al relataram o trato gastrointestinal como local mais comum de sangramento<sup>13,8,14</sup>.

A presença de um ou mais sinais de alarme na dengue caracterizam a necessidade de um acompanhamento contínuo e detecção precoce do agravamento do quadro clínico, para uma intervenção terapêutica rápida. Estudo da análise de casos de óbitos baseado nos dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), realizado por Vita e cols, evidenciou dentre esses sinais clínicos: manifestações hemorrágicas (69,3%), hipotensão postural (63,7%) e dor abdominal (57,7%). No nosso estudo, a dor abdominal (79,7%), as hemorragias importantes (41,5%) e os vômitos persistentes (28,8%) foram os mais frequentes, mostrando a importância de informar para família sobre os sinais de alarme, que indicam tendência de evolução para formas graves da doença<sup>15</sup>.

Anormalidades da hemostasia e aumento da permeabilidade vascular caracterizam a Febre Hemorrágica da Dengue, e a progressão destes eventos pode levar à Síndrome do Choque da Dengue, uma forma de choque hipovolêmico que está associado clinicamente com hemoconcentração, e levará ao óbito caso não seja adequadamente tratado. Outras formas de extravasamento de plasma incluem derrame pleural, ascite e hipoproteinemia<sup>16</sup>.

A variação do hematócrito demonstra a dificuldade em se utilizar esse parâmetro como critério para confirmação e classificação dos casos suspeitos, e muitas vezes tal critério só se consegue na fase de convalescença. A média do hematócrito foi 37,4%, e por não se ter um valor anterior à doença, a hemoconcentração não é um bom indicador de extravasamento de plasma, até porque há uma prevalência alta de anemia na população<sup>17,8</sup>.

A plaquetopenia com níveis inferiores a 100.000 células/mm<sup>3</sup> esteve presente em 94,8% (129) dos casos. Segundo Lum et al, a contagem de plaquetas não é preditivo de sangramento, no entanto, encontramos em 111 casos a associação de algum tipo de sangramento e o nível de plaquetas inferior a 100.000 células/mm<sup>3</sup><sup>18</sup>.

A dosagem da albumina sérica é um exame acessível na maioria dos hospitais públicos, e constitui um dos critérios para FHD. A hipoalbuminemia é considerada a partir de valores inferiores a 3,5g/dl, e sua média encontrada foi de 3,19g/dl. Em 96 casos de FHD, encontramos 81 (84,4%) com hipoalbuminemia, e em 14 casos de Dengue Clássica, 5 (35,7%).

Na nossa casuística, as aminotransferases se mostraram elevadas, ocorrendo predomínio da TGO (93%) em relação à TGP (59%). Estas alterações têm sido descritas em vários estudos, levando o paciente a diferentes graus de hepatite causada pelo vírus da dengue até sua forma extrema com insuficiência hepática fulminante. Rachel et al sugeriram uma associação dos níveis anormais de TGO com um pior prognóstico. Kalayanarooj et al, na Tailândia, avaliaram 60 crianças entre 6 meses a 14 anos, detectando elevação de aminotransferases em 29% dos pacientes com dengue clássica e 91% dos casos de FHD<sup>10,14,19</sup>.

A ultrassonografia para detecção de derrame cavitário é mais sensível do que o raio X. Além disto, ascite é o mais frequente exsudato diagnosticado ao ultrassom e sua incidência aumenta com a intensidade da doença<sup>20</sup>.

Na série de casos relatados aqui, 65 pacientes realizaram exame ultrassonográfico, que se mostrou alterado em 50 deles. A ascite foi mais prevalente com 74% do que o derrame pleural à direita (46%). Setiawan e cols, em 1998, relataram a presença de derrame pleural em 30% de casos de FHD grau I e II (73/148) nas crianças de 5 meses a 14 anos e ascite em 23%, 50%, 95% e 90% dos casos grau I,II,III,e IV, respectivamente<sup>20</sup>.

Na classificação final da forma clínica da dengue, a Febre Hemorrágica da Dengue predominou em 74,2% (101 pacientes). Formas graves da doença têm sido frequentemente descritas em crianças, mesmo em populações onde diferentes faixas etárias são acometidas<sup>21,22</sup>.

No Brasil, a partir de 2006 a incidência da dengue aumentou consideravelmente em menores de 5 anos. Verificou-se entre 2006 e 2007, na cidade de Manaus, AM, aumento

significativo da proporção de casos de dengue em menores de 15 anos e maior frequência das formas graves<sup>23,24</sup>.

O conhecimento das manifestações clínicas da dengue e anormalidades laboratoriais na faixa etária pediátrica pode ser útil para o diagnóstico precoce e tratamento adequado. Estudos clínicos são necessários para melhor entendimento da doença, permitindo identificar os pacientes com maior risco de desenvolver a forma grave e suas complicações.

## Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
2. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Dengue: Aspectos Epidemiológicos, Diagnóstico e Tratamento. Brasília, DF; p. 1-20. (série A, Normas e Manuais Técnicos, n.176); 2002.
3. SIQUEIRA Jr, JB; MARTELLI, CM; COELHO, GM; SIMPLÍCIO, ACR; HATCH, DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases* ; 11(1):48-53, 2005.
4. CÂMARA, FP; THEOPHILO, RLG; SANTOS, GT; PEREIRA, SRFG; CÂMARA, DC; MATOS, RRC. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.40, n.2, p. 192-196, 2007.
5. SOUZA, ICA; VIANNA, RPT; MORAES, RM. Modelagem da Incidência do Dengue na Paraíba por Modelos de Defasagem Distribuída. *Cadernos de Saúde Pública*, v.23, n.11, p.2623-2630, 2007.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. 2ª edição, Ed. do Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2005.
7. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dengue hemorrágica: diagnóstico, tratamento, prevenção e controle. 2ª ed. São Paulo; 84p, 2001.
8. AHMED, S; ARIF, F; YAHYA, Y, et al. Dengue fever outbreak in Karachi 2006 - a study of profile and outcome of children under 15 years of age. *J Pak Med Assoc*; 58(1): 4-8, 2008.
9. RIGAU-PÉREZ, J. G. et al.. The reappearance of dengue-3 and subsequent dengue-4 and dengue-1 epidemic in Puerto Rico in 1998. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 67, n. 4, p. 355-362, 2002.
10. NIMMANNITYA, S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, Bangkok. 18: 392-397; 1987.
11. GUZMÁN, MG; VÁSQUEZ, S; MARTÍNEZ, E; ÁLVAREZ, M; RODRÍGUEZ, R; KOURÍ, G, et al. Dengue en Nicaragua, 1994: reintroducción del serotipo 3 en las Américas. *Rev Panam Salud Publ*, 1(3):193-8, 1997.

12. GONZALÉZ, G; MÉNDEZ, A. Dengue en niños. Estudio de la epidemia en 1992 en Bucaramanga. *Pediatría (Colombia)*, vol29:33-41, 1994.
13. DHOORIA, GS; BHAT, D; BAINS, HS. Clinical Profile and Outcome in Children of Dengue Hemorrhagic Fever in North India. *Iran J Pediatr*, vol18 (Nº3), Pp:222-228, Sep 2008.
14. RACHEL, D; PHILIP, R; PHILIP, AZ. A study of clinical profile of dengue fever in Kollam, Kerala, India. *Dengue Bul*; 29:196-202, 2005.
15. VITA, WP; NICOLAI, CCA; AZEVEDO, MB; SOUZA, MF; BARAN, M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Rev Bras Clin Med*; 7:11-14, 2009.
16. LEI, H-Y; HUANG, K-J; LIN, Y-S; YEH, T-M; LIU, H-S; LIU, C-C. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *American Journal of Infectious Diseases*; 4 (1): 1-9, 2008.
17. BRITO, CAA; ALBUQUERQUE, MFMP; SILVA, NL. Plasma leakage detection in severe dengue: when serum albumin quantification plays a role? *Revista Brasileira de Medicina Tropical*; 40(2): 220-223; 2007.
18. LUM, LC; GOH, AY; CHAN, PW; EL-AMIN, AL; LAM, SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr*. May; 140(5):629-31, 2002.
19. KALAYANAROOJ, S; VAUGHN, DW; NIMMANNITYA, S; GREEN, S; SUNTAYAKORN, S; KUNENTRASAI, N et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* ; 176:313-21; 1997.
20. SETIAWAN, MW et al. Dengue hemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr. Radiol.*, v.28, n.1, p.1-4, 1998.
21. CARLOS, CC; OISHI, K; CINCO, MT; MAPUA, CA, INOUE, S; CRUZ, DJ; PANCHO, MA; TANIG, CZ; MATIAS, RR; MORITA, K; NATIVIDAD, FF; IGARASHI, A; NAGATAKE, T. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg*. Aug;73(2):435-40, 2005.
22. SHAH, I; DESHPANDE, GC; TARDEJA, PN. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *Journal of Tropical Pediatrics*, London, v.50, p.301-305, 2004.
23. MARTÍN, JLS; BRATHWAITE, O; ZAMBRANO, B; SOLÓRZANO, JO; BOUCKENOOGHE, A; DAYAN, GH; GUZMÁN, MG. The Epidemiology of

- Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 82(1), pp. 128–135, 2010.
24. ROCHA, LA; TAUIL, PL. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007 *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.42 no.1 Uberaba Jan./Feb, 2009.

## 7. Conclusões

- O estudo dos 136 casos de dengue em crianças internadas menores de 15 anos permitiu identificar o padrão clínico e laboratorial nessa faixa etária, com predomínio da forma grave da doença (Febre Hemorrágica da Dengue), que não era observada anteriormente, quando prevaleciam os casos em adultos;
- Mostraram-se mais frequentes na evolução do paciente com suspeita de dengue, as manifestações clínicas: febre, vômitos, cefaléia, exantema e mialgia;
- Os sinais de alarme mais frequentes que indicam gravidade e evolução para FHD foram: dor abdominal, hemorragias importantes, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, agitação e/ou letargia; ressaltando a importância de identificá-los precocemente no acompanhamento destes pacientes;
- Entre os exames laboratoriais, a plaquetopenia com níveis inferiores a 100.000  $\text{cél}/\text{mm}^3$  e as transaminases elevadas foram detectadas com maior frequência;
- A realização de exames complementares, particularmente a ultrassonografia de abdome e a radiografia do tórax para a detecção de derrames cavitários, se mostrou útil para o diagnóstico e a classificação correta dos casos segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde.

## **8. Considerações Finais**

A dengue é um grave problema de saúde pública e um diagnóstico de desafio, particularmente em crianças. Por não existir ainda uma vacina eficaz ou um tratamento antiviral específico, a luta contra a doença limita-se ao controle do vetor e ao tratamento dos sintomas.

O presente trabalho mostra a importância de estudos clínicos que considerem as variações geográficas e relacionadas à idade, sendo úteis no manejo clínico e epidemiológico da dengue e suas formas graves.

## 9. Referências Bibliográficas

BALMASEDA, A et al. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 73, p. 1059-1062, 2005.

BANDYOPADHYAY, S; LUM, LCS; KROEGER, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case definition for dengue haemorrhagic fever. *Tropical Medicine and International Health*, Oxford, v. 8, p. 1238-1255, 2006.

BARRETO, ML; TEIXEIRA, MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud. av.* vol.22 no.64 São Paulo, 2008.

BASU, UC. Vascular endothelium: the battlefield of dengue virus. *FEEMS Immunol. Med. Microbiol.*, p.1-13, 2008.

BHAMARAPRAVATI, N; TUCHINDA, P; BOONYAPAKNAVIK, V. Pathology of Thailand hemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 61:500–510; 1967.

BRITO, CAA; SOBREIRA, SS; CORDEIRO, MT; SILVA, NL. Acute disseminated encephalomyelitis in classic dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40(2), pp. 236-238; 2007.

BRITO, CAA. Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e fatores de risco associados à forma grave da doença. 2007. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2007.

BRITO, CAA; ALBUQUERQUE, MFMP; SILVA, NL. Plasma leakage detection in severe dengue: when serum albumin quantification plays a role? *Revista Brasileira de Medicina Tropical*; 40(2): 220-223; 2007.

CABALLERO, MEV; PORTUONDO, TMA; SERRANO, HP. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. *Rev Cubana Med Trop* vol.53 no.1 Ciudad de la Habana Jan.-Apr. 2001.

CASALI, CG; PEREIRA, MRR; SANTOS, LMJG; PASSOS, MNP; FORTES, BPMD; VALENCIA, LIO; ALEXANDRE, AJ; MEDRONHO, RA. The epidemic of dengue and hemorrhagic dengue fever in the city of Rio de Janeiro, 2001/2002. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2004; 37: 296-299; 2004.

CHAKRAVARTI, A; KUMARIA, R. Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha & interferon-gamma in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak. *Indian J Med Res*; 123:25-30; 2006.

CORDEIRO, MT. Dengue in State of Pernambuco, Brazil, 1995-2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 40, n. 6, p. 605-611, nov/dez. 2007.

CÓRDOBA, CB; BLANCO, AR; HENAIN, JSM; OJEDA, VVC. DENGUE EN PEDIATRIA: Revisión. Revista de Posgrado de la 3<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> Cátedra de Medicina. N° 168 – Abril 2007.

Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical 53: 20-23, 2007.

CUNHA, RV; DIAS, M; NOGUEIRA, RM; CHAGAS, N; MIAGOSTOVICH, MP; SCHATZMAYR, HG. Secondary dengue infection in schoolchildren in a dengue endemic area in the state of Rio de Janeiro, Brazil. Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo 37:517-21, 1995.

DE PAULA, SO; FONSECA, BAL. Dengue: A Review of the Laboratory Tests a Clinician Must Know to Achieve a Correct Diagnosis. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Salvador, v. 8, n. 6, p. 390-398, 2004.

DEEN, JL; HARRIS, E; WILLS, B; BALMASEDA, A; HAMMOND, SN; ROCHA, C et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. The Lancet; 368: 170-173; 2006.

DÍAZ-QUIJANO, FA; MARTÍNEZ-VEJA, RA; VILLAR-CENTENO, LA. Indicadores tempranos de infección por dengue em niños . An Pediatr (Barc); 64(6):523-9; 2006.

DÍAZ-QUIJANO, FA; VILLAR-CENTENO, LA; MARTÍNEZ-VEJA, RA. Complicaciones asociadas a La trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. Rev Méd Chile; 134 (2): 167-173; 2006.

DÍAZ-QUIJANO, FA. Predictores de sangrado espontáneo em dengue: uma revisão sistemática de La literatura. Invest. Clín. Maracaibo; 49(1) 12p; 2008.

DIETZ, V; GUBLER, DJ; ORTIZ, S; KUNO, G; CASTA-VELEZ, A; SATHER, GE; GOMEZ, I; VERGNE, E. The 1986 dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. P. R. Health Sci. J. 15:201–210; 1996.

EHRENKRANZ, JN. Pandemic dengue in Caribbean countries and the Southern United States Past: present and potencial problems. New England Journal of Medicine, Boston, v.285, n.26, p. 1460-1469, 1971.

ENDY, TP et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection : A Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. American Journal of Epidemiology, Baltimore, v. 156, p. 40-51, 2002.

FARRAR, J et al. Towards a global dengue research agenda. *Tropical Medicine and International Health*, v.12, n.6, p.695-9, 2007.

FIGUEIREDO, RMP et al. Dengue Vírus Type 4, Manaus, Brazil. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 14, n. 4, p. 667-669, 2008.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil 1980-1998. Boletim Eletrônico Epidemiológico Edição Especial. Brasília: Funasa; 1999.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Programa Nacional de Controle da Dengue. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde; 2002.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Dengue: Aspectos Epidemiológicos, Diagnóstico e Tratamento. Brasília, DF; p. 1-20. (série A, Normas e Manuais Técnicos, n.176); 2002.

GAMBLE, J; BETHELL, D; DAY, NPJ ET AL. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? *Clinical Science*; 98: 211–16; 2000.

GUBLER, DJ. Dengue, p. 223–260. *In* T. P. Monath (ed.), *Epidemiology of arthropod-borne viral diseases*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla; 1988.

GUBLER, DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 11:480–96, 1998.

GUBLER, DJ; KUNO, G; WATERMAN, SH. Neurologic disorders associated with dengue infection. *Proceedings of the International Conference on Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever*; Kuala Lumpur, Malaysia; 290–306; 1983.

GUBLER, DJ; TRENT, DW. Emergence of epidemic dengue/ dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis* 2: 383–393, 1994.

GULATI, S; MAHESHWARI, A. Atypical manifestations of dengue. *Tropical Medicine and International Health*, v.12, n.9, p.1087-95, Sept. 2007.

GUZMÁN, MG; KOURÍ, G. Advances in dengue diagnosis. *Clin Diagnostic Immunol*; 3: 621–27; 1996.

GUZMÁN, MG; KOURÍ, G. Dengue: an update. *The Lancet Infectious Diseases* 2: 33-42, 2002.

GUZMÁN, MG; KOURI, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol*. 27:1–13, 2003.

HALSTEAD, SB. Global epidemiology of Dengue Hemorrhagic Fever. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 21: 636-641, 1990.

HALSTEAD, SB. Dengue—The Case Definition Dilemma: A Commentary. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volume 26, Number 4, April 2007.

HALSTEAD, SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*; 239:476-81; 1998.

HAMMOND, SN et al. Differences in Dengue Severity in Infants, Children, and Adults in a 3-year Hospital-Based Study in Nicaragua. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 73, n. 6, p. 1063-1070, 2005.

KALAYANAROOJ, S; VAUGHN, DW; NIMMANNITYA, S; GREEN, S; SUNTAYAKORN, S; KUNENTRASAI, N et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* ; 176:313-21; 1997.

KAO, CL et al. Laboratory diagnosis of dengue infection: current and futures perspectives in clinical diagnosis an public health. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Taiwan, v. 38, p. 5-16, 2005.

KHOR, BS; LIU, JW; LEE, IK; Y KD. Dengue Hemorrhagic Fever patients with Acute Abdomen: Clinical Experience of 14 Cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 75(5), p. 901-904; 2006.

KING, CA; MARSHALL, JS; ALSHURAF, H; ANDERSON, R. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. *J Virol*; 74:7146-50; 2000.

KOURI, GP; GUZMAN, MG; BRAVO, JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2: an integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 81: 821–23; 1987.

KOURI, GP; GUZMAN, MG; BRAVO, JR; TRIANA, C. Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ*; 67: 375–80; 1989.

KUMAR, R; TRIPATHI, P; TRIPATHI, S; KANODIA, A; VENKATESH,V. Prevalence of dengue infection in north Indian children with acute hepatic failure. *Annals of Hepatology*; 7(1): January-March: 59-62; 2008.

LANCIOTTI, RS et al. Rapid Detection and Typing of Dengue viruses from clinical samples by using Reverse Transcriptase Polymerase chain Reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 30, p. 545-551, 1992.

LEI, H-Y et al.. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *Journal of Biomedical Science*, Dordrecht, v.8, p. 377-388, 2001.

LEI, H-Y; HUANG, K-J; LIN, Y-S; YEH, T-M; LIU, H-S; LIU, C-C. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *American Journal of Infectious Diseases*; 4 (1): 1-9, 2008.

LIBRATY, DH; YOUNG, PR; PICKERING, D; ENDY, TP; KALAYANAROOJ, S; GREEN, S et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis*; 186:1165-8; 2002.

LIN, CF; LEI, HY; LIU, CC et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *J Med Virol*; 63: 143–49, 2001.

LIN, CF; LEI, HY; SHIAU, AL; LIU, HS; YEH, TM; CHEN, SH et al. Endothelial cells apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein I via production of nitric oxide. *J Immunol*; 169:657-64; 2002.

MARTÍNEZ, E. *Dengue y dengue hemorrágico*. Buenos Aires: Ed. Univ. Quilmes, 1998.

MARTÍNEZ, E. Dengue. *Estud. av.* v.22 n.64 São Paulo, 2008.

MARTÍNEZ-VEJA, RA; DÍAZ-QUIJANO, FA; VILLAR-CENTENO, LA. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. *Rev Méd Chile*; 134(9):1153-1160; 2006.

MARZOCHI, KBF. Dengue in Brazil-situation, transmission and control: a proposal for ecological control. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* ; 89(20), pp. 235-245; 1994.

MÉNDEZ, A; GONZÁLEZ, G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*; 26:61-70; 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. 2ª edição, Ed. do Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2005. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dengue\\_manejo\\_clinico\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dengue_manejo_clinico_2006.pdf)

MOURÃO, MPG; LACERDA, MVG; BASTOS, MS; ALBUQUERQUE, BC; ALECRIM, WD. Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* V.37 n.2 Uberaba mar. 2004.

MUNASINGHE, DR; RAJASURIYA, K. Hepatitis in dengue fever. *Ceylon Med J*; 12(4): 222-3; 1967.

NIMMANNITYA, S; THISYAKORN, U; HEMSRICHART, Y. Dengue Haemorrhagic Fever with unusual manifestations. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 18: 398-405, 1987.

NIMMANNITYA, S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, Bangkok. 18: 392-397; 1987.

NOGUEIRA, RMR; MIAGOSTOVICH, MP; FILIPPIS, AMB; PEREIRA ,MAS; SCHATZMAYR, HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases*,v.11, n.9, p.1376-81, Sept. 2005.

NOGUEIRA, SA. The challenge of diagnosing dengue in children. *Jornal de Pediatria*. 2005.

OROZCO, HN; PORTUONDO, IMD; CAÑETE, UA; DELGADO, YM. Incidencia de dengue en niños y adolescentes. *Rev Cubana Med Trop*. 2001.

OSANAI, CH. A epidemia de dengue em Boa Vista, Território Federal de Roraima, 1981-1982. *Dissertação de mestrado, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ*, 1984.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Venezuela. *Epidemiological Bulletin*, Washington, v. 11, n. 2, p. 7-9, 1990.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Guidelines for prevention and control. Scientific Publication, nº 548, Washington, 1994.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. 1998: number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), region of the Americas (by country). [http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue\\_1998](http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue_1998).

PERICH, MJ; DAVILA, G; TURNER, A et al. Behavior of resting *Aedes aegypti* (Culicidae: Diptera) and its relation to ultra-low volume adulticide efficacy in Panama City, Panama. *J Med Entomol*; 37:541-6; 2000.

PESARO, AE; D'AMICO, E; ARANHA, LFC. Dengue: Cardiac Manifestations and Implications in Antithrombotic Treatment. *Arq Bras Cardiol*; v. 89(2), pp. 12-15; 2007.

PHUONG, CX; NHAN, NT; KNEEN, R, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the World Health Organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg*; 70: 172-79; 2004.

PINHEIRO, FP; CORBER, SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Statistics Quarterly* 50: 161-169, 1997.

REITER, P. Global warming and mosquito-borne disease in USA. *Lancet*; 348: 622; 1996.

RIGAU-PÉREZ, JG; LAUFER, MK. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: diagnosis and clinical alarm signals. *Clin. Infect. Dis.*, v.42, p.1241-6, 2006.

RIGAU-PÉREZ, JG. Manifestações clínicas del dengue hemorrágico em Puerto Rico, 1990-1991. *Revista Panamericana de Salud Pública* 1: 435-443, 1997.

RIGAU-PÉREZ, JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 6, p. 297-302, 2006.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil. *Relatório de casos de dengue-2008*. Disponível em: [http://www.saude.rj.gov.br/Acoes/Dengue\\_estado.shtml](http://www.saude.rj.gov.br/Acoes/Dengue_estado.shtml), 2008.

RODRIGUES, MB; FREIRE, HB; CORRÊA, PR; MENDONÇA, ML; SILVA, MR; FRANÇA, EB. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito preconizado pelo Ministério da Saúde? *J Pediatr (Rio J)*; 81:209-15; 2005.

ROSEN, L. The emperor's new clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *The American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 26, p. 337-343, 1977.

ROTHMAN, AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *The Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 113, p. 946-951, 2004.

ROTHMAN, AL; ENNIS, FA. Toga/Flaviviruses: immunopathology. In: Cunningham MW, Fujinami RS, eds. Effects of microbes on the immune system. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 473–87; 1999.

SCOTT, TW; NAKSATHIT, A; DAY, JF; KITTAYAPONG, P; EDMAN, DJ. A fitness advantage for *Aedes aegypti* and the viruses it transmits when females feed only on human blood. Am. J. Trop. Med. Hyg. 57:235–239; 1997.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Dados e indicadores selecionados. Coordenação: Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2003. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico da Dengue. Available from <http://portal.saude.gov.br/portal/svs/.2008>.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico da Dengue. Available from <http://portal.saude.gov.br/portal/svs/.2009>.

SENEVIRATNE, SL; MALAVIGE, GN; SILVA, HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 100, p. 608-614, 2006.

SETIAWAN, MW et al. Dengue hemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. Pediatr. Radiol., v.28, n.1, p.1-4, 1998.

SILVA JÚNIOR, JB. Epidemiologia em serviço : uma avaliação de desempenho do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, SP, 2004.

SINGHI, S; KISSOON, N; BANSAL, A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. J. Pediatr. (Rio J.) vol.83 no.2 suppl.0 Porto Alegre May 2007.

SIQUEIRA Jr, JB; MARTELLI, CM; COELHO, GM; SIMPLÍCIO, ACR; HATCH, DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. Emerging Infectious Diseases ; 11(1):48-53, 2005.

SOARES, CN; FARIA, LC; PERALTA, JM et al. Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. Journal of the Neurological Sciences 249, 19–24; 2006.

SOLOMON, T; DUNG, NM; VAUGHN, DW et al. Neurological manifestations of dengue infection. Lancet;355: 1053–59, 2000.

SOUZA, LJ; ALVEZ, JG; NOGUEIRA, RM; GICOVATE, NC; BASTOS, DA; SIQUEIRA, EW; SOUTO FILHO, JT; CEZARIO, T; SOARES, CE; CARNEIRO, RC. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis*; 8(2): 156-63; 2004.

SRICHAIKUL, T; NIMMANNITYA, S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Ballieres Clinical Haematology*, London; 13: 261-276; 2000.

TANTRACHEEWATHORN, T; TANTRACHEEWATHORN, S. Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *J Med Assoc Thai*. 90 (2): 272-7; 2007.

TAUIL, PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v. 18, n. 3, pp. 867-871, 2002.

TEERARATKUL, A; LIMPAKARNJANARA, K; NISALAK, A; NIMMANNITYA, S. Predictive value of clinical and laboratory findings for early diagnosis of dengue and dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 21:696-7; 1990.

TEIXEIRA, MG; BARRETO, ML; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue. *Inf. Epidemiol. Sus*, vol.8, no.4, p.5-33. ISSN 0104-1673, dez. 1999.

THAVARA, U; TAWATSIN, A; CHANSANG, C, et al. Larval occurrence, oviposition behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Samui Island, Thailand. *J Vector Ecol* ; 26:172-80, 2001.

VEZZANI, D; SCHWEIGMANN, N. Suitability of containers from different sources as breeding sites of *Aedes aegypti* (L) in a cemetery of Buenos Aires City, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* ; 97:789-92; 2002.

WANG, WK; CHEN,HL; YANG, CF; HSIEH,SC; JUAN, CC; CHANG,SM et al. Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis*. 43:1023-30; 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Number of reported cases of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, region of the Americas (by Country and Subregion). Disponível em:<http://www.paho.org/english/HCP/HCT/VBD/dengue-cases-2008.htm>, 2008.

WU, KL; CHANGCHIEN, CS; KUO, CM; CHUAH, SK; LU, SN; ENG, HL et al. Dengue Fever with Acute Acalculous Cholecystitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 68(6); p. 657-660; 2003.

## 10. Apêndices

### 10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Nome da Pesquisa:** *“Dengue em crianças internadas no Hospital Lauro Wanderley em João Pessoa entre 2007-2009”*

**Instituição:** Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Prezado Senhor (a),

Estamos realizando um estudo sobre a Dengue para conhecer mais sobre a doença. A dengue é causada por um vírus e transmitida por mosquitos, porém ainda não se sabe porque cada pessoa reage ao vírus de maneira diferente. Alguns desenvolvem a forma grave, a Dengue hemorrágica e a sua ocorrência pode aumentar quando se tem a virose várias vezes. Para isto precisamos conhecer sobre suas manifestações clínicas, identificando os fatores associados às formas graves da doença (Febre Hemorrágica da Dengue/ Síndrome do Choque da Dengue), o que trará benefícios pela instituição mais precoce do tratamento.

Para isso o que precisamos fazer é coletar, no seu(sua) filho(a) amostras de 5ml de sangue diariamente para a realização de exames de Hemograma completo e bioquímica. Será coletado uma outra amostra de 5ml de sangue no dia da internação para o diagnóstico sorológico e virológico. A coleta será feita através de punção venosa, de pacientes que forem atendidos no serviço de Doenças Infecto-contagiosas do Hospital Universitário Lauro Wanderley. Queremos também esclarecer que os riscos são mínimos, pois a coleta de sangue é um método rotineiramente utilizado para vários tipos de exames diagnósticos e a punção venosa será feita por profissional experiente, com seringas e agulhas descartáveis.

Esclarecemos que os casos que forem confirmados como dengue serão tratados segundo as recomendações da Secretaria de Saúde do Estado.

Serão também feitos todos os exames para o acompanhamento, tratamento e os exames necessários para conhecer melhor as características das diferentes formas clínicas da doença.

Ao participar o seu(sua) filho(a) estará contribuindo para ampliar os conhecimentos sobre a dengue e tem garantido os seguintes direitos:

A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, risco e benefícios relacionados com a pesquisa;

A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isto traga prejuízo à continuação dos seus cuidados e tratamento;

A segurança de que não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;

Solicitamos ainda a sua autorização para que o material coletado, questionário e sangue, passe a fazer parte dos bancos de dados e de amostras para estudos posteriores, respeitando as mesmas garantias acima. Solicitamos também a sua autorização para que possamos ter acesso aos exames de Hemograma completo com VSH, Bioquímica e Imunologia. Se o senhor (a) concordar em participar, pedimos que assine este papel dizendo que entendeu as explicações e que está concordando.

Eu, \_\_\_\_\_, RG Nº \_\_\_\_\_,

Residente à Rua \_\_\_\_\_ tendo recebido as informações e ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Autorização do responsável por menores de 18 anos, participantes da pesquisa:

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Pesquisador responsável : Dra. Luciana Holmes Simões**

Obs: Em caso de dúvidas ou questionamentos procurar os pesquisadores do serviço de DIC-HULW (UFPB): Luciana Holmes Simões, Vera Magalhães, Ana Isabel Vieira Fernandes, pelo telefone: (83)32167058.

## 10.2 Formulário para Coleta de Dados

Instrumento da Pesquisa: *Dengue em crianças internadas no Hospital Lauro Wanderley em João Pessoa entre 2007-2009*

Hospital: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 10.2.1 Variáveis de Identificação

Nome: \_\_\_\_\_

- a. Idade: \_\_\_\_\_
- b. Sexo: 1( ) Masculino 2( ) Feminino
- c. Procedência: \_\_\_\_\_
- d. Data da internação: \_\_\_\_\_
- e. Data da alta: \_\_\_\_\_
- f. Dias de internação: \_\_\_\_\_
- g. Dias de doença ao internar: \_\_\_\_\_
- h. Principal sintoma que motivou a internação: \_\_\_\_\_
- i. Dia da doença que parou de ter febre: \_\_\_\_\_

### 10.2.2 Sinais e Sintomas

#### VARIÁVEL:

Febre	( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado
( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado	Artralgia
Cefaléia	( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado
( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado	Náuseas
Dor retroorbitária	( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado
( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado	Vômitos
Mialgia	( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Exantema

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Icterícia

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Prurido

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Prostração

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Diarréia

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Relatos de co-morbidades

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Prova do laço

( ) Positiva ( ) Negativa ( ) Não realizada

Sangramentos espontâneos

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Qual(is): \_\_\_\_\_

### 10.2.3 Sinais de Alarme

#### VARIÁVEL:

Dor abdominal

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Hepatomegalia dolorosa

Aumento repentino do hematócrito

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Hemorragias importantes (hematêmese ou melena)

Vômitos persistentes

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Hipotensão postural

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Hipotensão arterial

Hipotermia com sudorese e prostração

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Pressão arterial convergente

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Extremidades frias

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Cianose

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Pulso rápido e fino

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Agitação e/ou letargia

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Diminuição da diurese

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Desconforto respiratório

( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

#### 10.2.4 Variáveis independentes de métodos diagnósticos

Hemoglobina \_\_\_\_\_ g/dL

Hematócrito \_\_\_\_\_ %

Leucócitos \_\_\_\_\_ Cel/mm<sup>3</sup>

Plaquetas \_\_\_\_\_ Cel/mm<sup>3</sup>

TGO \_\_\_\_\_ UI/L

TGP \_\_\_\_\_ UI/L

DHL \_\_\_\_\_ U/L

Amilase \_\_\_\_\_ U/L

Bilirrubinas \_\_\_\_\_ mg/dL

Glicemia \_\_\_\_\_ mg/dL

Albumina \_\_\_\_\_ mg/dL

Uréia \_\_\_\_\_ mg/dL

Presença de extravasamento de plasma

- 1- Rx do tórax        ( )Não    ( )Sim; \_\_\_\_\_  
 2- USG de abdome    ( )Não    ( )Sim; \_\_\_\_\_  
 3- Outros \_\_\_\_\_

### 10.2.5 Informações Adicionais

Complicações:

\_\_\_\_\_

Classificação

final: \_\_\_\_\_

Resultado da sorologia para Dengue: ( )Reagente ( )Não reagente ( )Sem resultado

Tratamento:

Hidratação    parenteral        (        )Não                                (        )Sim        ;

\_\_\_\_\_

Imunoglobulina                                (        )Não                                (        )Sim;

\_\_\_\_\_

Transfusão    de    Plaquetas                                (        )Não                                (        )Sim;

\_\_\_\_\_

Concentrado    de    hemácias                                (        )Não                                (        )Sim;

\_\_\_\_\_

Uso    de    antibióticos                                (        )Não                                (        )Sim;    Qual(is):

\_\_\_\_\_

## 11. Anexos

### 11.1 Aprovação do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA - UFPB  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY - HULW  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS - CEP

#### PARECER CONSUBSTANCIADO

##### *I - Identificação*

**Título do projeto:** *Análise dos casos de Dengue em crianças menores de 15 anos Internadas no Hospital Universitário Lauro Wanderley no Período de 2007 a 2009.*

**Protocolo no CEP N.º. 039/09**

**CAAE: 0053.0.126.000-09**

**Classificação no fluxograma:** Grupo III – FR: 260679

**Área de conhecimento:** Ciências da Saúde- Medicina - Diagnóstico

**Finalidade:** Tese de Mestrado em Medicina Tropical - UFPE

**Pesquisadora responsável:** Luciana Holmes Simões

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Vera Magalhães

**Local de realização:** Hospital Universitário Lauro Wanderley – Clínica de Doenças Infecto-Contagiosas – DIC (João Pessoa - PB).

**Data de recebimento no CEP-HULW:** 06/05/2009

**Data da apreciação:** 26/05/2009

##### *II - Sumário do projeto*

O tema da pesquisa é a Dengue, doença infecciosa aguda, transmitida por um mosquito *Aedes aegypti* e causada por um dos quatro sorotipos do vírus DENV-1; DENV-2; DENV-3 e DENV-4, acometendo adultos e crianças, sendo considerada um grande problema de saúde pública mundial.

##### *III - Objetivo geral*

- Descrever os casos de dengue em crianças menores de 15 anos internadas no HULW durante o período de 2007-2009.

##### *III - Metodologia*

Estudo descritivo, do tipo série de casos. A amostra será do tipo conveniência, composta por crianças menores de 15 anos internadas na DIC do HULW, com suspeitas de dengue, no período de 2007 a 2009. Utilizar-se-á como instrumentos, formulários padronizados preenchidos retrospectivamente a partir das informações contidas nos prontuários de 2007 a 2008 e, prospectivamente, durante o acompanhamento de crianças em 2009 com término previsto para setembro de 2009. Também serão coletadas amostras de sangue para a realização de exames de hemograma completo e bioquímico; procedimentos rotineiros utilizados para pacientes internados com hipótese diagnóstica de Dengue.

**IV – Aspectos éticos**

<b>Aspectos relevantes para avaliação</b>	<b>Situação</b>
<b>1. Título</b>	Adequado
<b>2. Objetivos</b>	Adequados
<b>3. Método</b>	
• Tipo de projeto	Pesquisa em seres humanos
• Delineamento	Adequado
• Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
• Participantes pertencentes a grupos especiais	Sim - crianças
• Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
• Relação risco-benefício	Adequada
• Uso de placebo	Não
• Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não se aplica
• Monitoramento da segurança e dados	Adequado
• Armazenamento de material biológico	Adequado
• Instrumento de coleta de dados	Adequado
• Plano de análise dos dados	Adequado
• Privacidade e confidencialidade	Adequada
• TCLE	Entregue e adequado às normas e diretrizes Resolução 196/CNS
<b>4. Cronograma</b>	Adequado
<b>5. Orçamento</b>	
• Solicita recursos à instituição	Não
• Fonte de financiamento	Recursos próprios
<b>6. Referências bibliográficas</b>	Adequada - ABNT
<b>7. Currículo lattes</b>	Entregue

Considerando que os procedimentos adotados por esta pesquisa não causarão riscos previsíveis para os indivíduos pesquisados;

Considerando que a participação das pessoas selecionadas na amostra é inteiramente voluntária sendo autorizada pelo representante legal;

Considerando que todos os indivíduos poderão a qualquer momento desistir da pesquisa sem sofrer nenhum dano ou prejuízo;

Considerando que por ocasião da publicação dos resultados da pesquisa será assegurado o anonimato dos participantes;

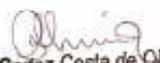
Considerando, ainda, que a temática é relevante e o projeto se encontra metodologicamente estruturado de acordo com os aspectos éticos para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, recomendados pela Resolução N°196/96 do Conselho Nacional de Saúde, somos do parecer favorável à aprovação.

**PARECER DO CEP/HULW: APROVADO**

**Diante do exposto, o CEP/HULW solicita:**

1. Comunicar qualquer alteração no projeto de pesquisa e no TCLE
2. Enviar um resumo sucinto dos resultados no final da pesquisa.

João Pessoa, 27 de Maio de 2009.

  
Iaponira Cortez Costa de Oliveira  
Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa - CEP/HULW

**Iaponira Cortez Costa de Oliveira**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-HULW

Hospital Universitário Lauro Wanderley-HULW- 4º andar - Campus I – Cidade Universitária, Bairro: Castelo Branco –  
João Pessoa-P - CEP: 58059-900 - Fone (83) 32167302 - CNPJ: 24098477/0007-5 - E-mail - cepulw@hotmail.com

## 11.2 Instruções aos autores da Revista



REVISTA DA  
SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE MEDICINA TROPICAL

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ISSN 0037-8682 *versão  
impressa*  
ISSN 1678-9849 *versão on-  
line*

- [Escopo](#)
- [Política de avaliação por pares](#)
- [Tipos de manuscrito](#)
- [Preparação do manuscrito](#)

#### Escopo

A **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** é um periódico multidisciplinar que publica pesquisas originais relacionadas a doenças tropicais, medicina preventiva, saúde pública, doenças infecciosas e assuntos relacionados. A preferência para publicação será dada a artigos que relatem pesquisas e observações originais. A revista possui um sistema de revisão por pares, para a aceitação de artigos, e sua periodicidade é bimestral. Atualmente, a versão impressa da revista é publicada em Português e Inglês, enquanto a versão eletrônica está disponível apenas em Inglês (acesso aberto). A partir de 22 de Setembro de 2010, por decisão tomada em Assembléia Geral da SBMT em 17/03/2010, todos os artigos, tanto na versão impressa quanto na eletrônica, passarão a ser publicados na língua inglesa. Todos os artigos deverão conter também título, resumo e palavras-chaves em português.

#### Política de avaliação por pares

Os manuscritos submetidos com vistas à publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical são avaliados inicialmente pela secretaria quanto à adequação às normas. Em seguida, serão encaminhados a, no mínimo, 2 (dois) revisores para avaliação e emissão de parecer fundamentado (revisão por pares), os quais serão utilizados pelos editores para decidir sobre a aceitação, ou não, do mesmo. Em caso de divergência de opinião entre os avaliadores, o manuscrito será enviado a um terceiro relator para fundamentar a decisão final.

#### Tipos de manuscrito

A revista convida à publicação Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas ao Editor, Obituários, Notificações de Encontros, Cursos e

Congressos.

**Artigos Originais:** devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. No caso de Ensaio Clínico, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico. Estes requisitos estão de acordo com BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e do Workshop ICTPR.

**Artigos de Revisão:** devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura, com um resumo estruturado de até 250 palavras, máximo de 8.000 palavras, cinco ilustrações, com a mesma formatação do artigo original e será submetido a análise dos pares.

**Cartas ao Editor:** leitores são encorajados a escrever sobre qualquer tópico relacionado a doenças infecciosas e medicina tropical de acordo com o escopo da revista. Não devem exceder 1.200 palavras, sem resumo e palavras-chaves, com apenas uma inserção (figura ou tabela) e pode tratar de material anteriormente publicado na revista, com até 12 referências.

**Editoriais:** usualmente, escritos a convite, considerando os tópicos da área de enfoque da revista, não excedendo a 1.500 palavras, sem resumo e palavras-chaves.

**Comunicações Breves:** devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. Não deve exceder quatro páginas impressas, com no máximo 2.000 palavras, mesma formatação do artigo original, incluindo o resumo estruturado e com até 15 referências. Um máximo de 3 ilustrações é permitido. Um resumo com não mais que 100 palavras e até 3 palavras-chaves abaixo do resumo devem ser fornecidos.

**Relatos de Casos:** devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de 3 ilustrações (tabelas e figuras) e até 10 referências.

**Relatórios Técnicos:** devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de *experts*. Será considerado, se formatado como um editorial.

**Imagens em Doenças Infecciosas:** até três fotografias com a melhor qualidade possível. Apenas três autores e três referências (não citadas no texto) sem agradecimentos são permitidos. O tamanho máximo é de 250 palavras com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica.

**Obituários:** devem ser escritos por um colega de profissão, e destacar o perfil científico e a contribuição do profissional falecido.

## Preparação do manuscrito

Todo manuscrito deve ser submetido através do sistema online nos endereços <http://submission.scielo.br/index.php/rsbmt/login> ou <http://www.scielo.br/rsbmt>. A carta de apresentação deve conter uma declaração assegurando que o material não foi publicado ou está sob consideração por outro periódico científico. O autor deve escolher dentro do item Diretriz para Submissão (item 3.7) uma categoria para o manuscrito (Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Obituários e Cartas ao Editor, ou outros quando não se encaixar em nenhuma das categorias listadas). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

### Formatação de Artigo Original

O manuscrito deve ser preparado usando *software* padrão de processamento de textos e deve ser impresso (fonte *times new Roman* tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, legendas para as figuras e referências, margens com pelos menos 3cm. O limite de palavras é de 6.000 com até 5 inserções (figuras e tabelas). O manuscrito deve ser dividido nas seguintes seções: Carta de envio, endereçada ao editor chefe, resumo estruturado, palavras-chaves, introdução, métodos, resultados, discussão, conclusões, agradecimentos e referências. Abreviações devem ser usadas com moderação.

**Página de Título:** deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, graduações mais elevadas possuídas, afiliações em instituições com endereço acadêmico do autor correspondente e todos os co-autores e apoio financeiro.

**Título:** deve ser conciso, claro e o mais informativo possível, não deve conter abreviações e não deve exceder a 200 caracteres, incluindo espaços.

**Título Corrente:** com no máximo 70 caracteres.

**Resumo Estruturado:** deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

**Palavras-chaves:** 3 a 6 itens devem ser listados imediatamente abaixo do resumo estruturado.

**Introdução:** deve ser curta e destacar os propósitos para o qual o estudo foi realizado. Apenas quando necessário citar estudos anteriores de relevância.

**Métodos:** devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

**Ética:** em caso de experimentos em seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000. Quando do relato de experimentos em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de

animais em laboratório foram seguidas.

**Resultados:** devem ser um relato conciso e impessoal da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

**Discussão:** deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

**Agradecimentos:** devem ser curtos, concisos e restritos aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas.

**Conflito de Interesse:** todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

**Referências:** devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al". Digitar a lista de referências com espaçamento duplo em folha separada. Referências de comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos "em preparação" ou "submetidos para publicação" não devem constar da lista de referência. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (AB Figueiredo: Comunicação Pessoal, 1980); (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados). Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, separado por vírgula (Ex.: Mundo.<sup>1,2,3</sup>; Vida.<sup>30,42,44-50</sup>). As referências no fim do manuscrito devem estar de acordo com o sistema de requisitos uniformes utilizado para manuscritos enviados para periódicos biomédicos (Consulte: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no "Index Medicus" (Consulte: <http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals&TabCmd=limits>).

Alguns exemplos de referências:

1. Russell FD, Coppel AL, Davenport AP. *In vitro* enzymatic processing of radiolabelled big ET-1 in human kidney as a food ingredient. *Biochem Pharmacol* 1998;55:697-701.
2. Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. *In*: Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 6th ed. Norwalk (CN): Appletton and Lange; 1995. p. 361-80.
3. Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

**Figuras:** devem preferencialmente ser submetidas em alta resolução no formato **TIFF**. As figuras devem ser colocadas em arquivos separados, nomeados apenas com o número das figuras (ex.: Figura 1; Figura 2). Certifique-se que as mesmas têm uma resolução mínima de 300dpi.

**Fotografias:** devem ser enviadas com boa resolução (mínimo de 300dpi) no formato **TIFF**, preferencialmente, preparadas utilizando o *Adobe Photoshop*.

**Gráficos:** criados usando *Microsoft Word* ou *Excel*, devem ser salvos com a extensão original (.doc ou .xls). **Eles não devem ser copiados ou colados** de um programa para

o outro.

**Mapas e Ilustrações:** devem ser vetorizadas (desenhados) profissionalmente utilizando os softwares *CorelDraw* ou *Illustrator* em alta resolução, e suas dimensões não devem ter mais que 21,5 x 28,0cm.

**Imagens:** produzidas em *software* estatístico devem ser convertidas para o formato *Excel* ou *PowerPoint*. Caso não seja possível, converter o arquivo para o formato **TIFF** com resolução de 300dpi, e enviar juntamente com o arquivo no formato original.

**Legendas:** nas figuras, as legendas devem ser digitadas juntas com espaçamento duplo em uma folha separada.

**Ilustrações Coloridas:** devem ser aprovadas pelos editores e as despesas extras para confecção de fotolitos coloridos serão de responsabilidade dos autores.

**Tabelas:** devem ser digitadas com espaçamento duplo, com um título curto e descritivo e submetido *online* em um arquivo separado. Legendas para cada tabela devem aparecer no rodapé da mesma página que a tabela. Todas as tabelas devem ter numeração arábica, citadas no texto, consecutivamente. Tabelas não devem ter linhas verticais, e linhas horizontais devem ser limitadas ao mínimo, com notas de rodapé logo abaixo. Tabelas devem ter no máximo 17cm de largura.

**Processo de Envio:** a partir de 21 de Outubro de 2009, os artigos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical deverão utilizar apenas a via eletrônica. Todos os manuscritos deverão ser enviados via internet para <http://submission.scielo.br/index.php/rsbmt/login>, seguindo as instruções no topo de cada tela. A partir desta data o processo de revisão pelos pares também será totalmente pela via eletrônica.

**Sobre Re-envio e revisões:** a revista diferencia entre: a) manuscritos que foram rejeitados e b) manuscritos que serão re-avaliados após a realização das correções que foram solicitadas aos autores.

**Re-envio:** caso o autor receba uma carta informando que seu trabalho foi rejeitado e queira que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá re-enviá-lo. Neste caso será gerado um novo número para o manuscrito.

**Revisão:** caso seja necessário refazer seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores, ao devolvê-lo, para uma segunda análise, por favor, encaminhe o manuscrito revisado e informe o mesmo número do manuscrito.

**Após a aceitação:** quando o trabalho for aceito para publicação, os autores devem fornecer:

- a) Formulário de concessão de direitos autorais, fornecido pela secretaria da revista, assinado pelo autor correspondente.
- b) Provas: serão enviadas ao autor correspondente para que o texto seja cuidadosamente conferido. Mudanças ou edições ao manuscrito editado não serão permitidas nesta etapa do processo de edição. Os autores deverão devolver as provas corrigidas dentro de quatro dias após serem recebidas.
- c) Os artigos aceitos comporão os números impressos obedecendo o cronograma em

que foram submetidos, revisados e aceitos.

d) Os artigos aceitos remanescentes a cada número da revista serão disponibilizados *on line* enquanto aguardam a prioridade para publicação na versão impressa.

**Re-impressões:** a revista fornece ao autor, gratuitamente, excertos do artigo em formato PDF, via e-mail.

**Custos de Publicação:** Não haverá custos de publicação, exceto as despesas que, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical tiver com tradução de artigos do Português para o Inglês. Neste caso os autores pagarão estes custos.

[\[Home\]](#) [\[Sobre a revista\]](#) [\[Corpo editorial\]](#) [\[Assinaturas\]](#)

---

© 2009 SBMT

Praça Thomaz Ulhôa, 706  
Caixa Postal 118  
38001-970 Uberaba MG Brasil  
Tel.: +55 34 3318-5287  
Fax: +55 34 3318-5279

