

Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area

Etiologia de exantema em crianças em uma área endêmica de dengue

Delmina de S. Campagna¹, Marize P. Miagostovich²,
Marilda M. Siqueira³, Rivaldo V. da Cunha⁴

Resumo

Objetivo: Estudar a etiologia dos casos de exantema com ou sem febre em crianças atendidas no pronto-socorro de um hospital de uma zona endêmica para dengue.

Métodos: No período de 21/09/2001 a 20/09/2002, foram inscritas no estudo 95,9% (71/74) das crianças atendidas no pronto-socorro do Hospital Universitário de Campo Grande (MS) que apresentassem exantema (percentual de recusa de 4,1%). Após preenchimento do protocolo com os dados das crianças, as mesmas foram submetidas a exame físico seguido da coleta de amostras de sangue para realizar hemograma com contagem de plaquetas e sorologias (IgM e IgG); inicialmente para dengue, rubéola e toxoplasmose e, posteriormente, naqueles casos com resultado negativo, realizou-se sorologia para parvovirose, herpes vírus tipo 6 e sarampo.

Resultados: O diagnóstico laboratorial foi confirmado através da pesquisa de anticorpo IgM em 88,7% dos casos investigados: dengue (77,5%), herpes vírus tipo 6 (8,4%), parvovirose (2,8%) e diagnóstico inconclusivo em oito pacientes (11,3%). Não foi evidenciada sorologia positiva (IgM) para sarampo, rubéola ou toxoplasmose naquela ocasião. As manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com dengue foram: febre, prurido, prostração, mialgia e prova do laço positiva. Nos pacientes cujo diagnóstico foi dengue, a prova do laço foi positiva em 58,4% (32/55) dos casos, demonstrando diferença estatisticamente significativa quando comparada com o grupo cujo diagnóstico não foi dengue.

Conclusões: Nas crianças com exantema, dengue pode ser a principal enfermidade causal, atentando-se para a epidemiologia do local. É necessário um controle constante da vigilância epidemiológica e sorológica das doenças exantemáticas.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):354-8: Exantema, crianças, dengue.

Abstract

Objective: To study the etiology of exanthema cases, with or without fever, in children seen in the emergency room of a hospital located in a region where dengue is endemic.

Methods: Enrollment took place between 21/09/2001 and 20/09/2002 and included 95.9% (71/74) of children presenting with exanthema at the emergency room of the Hospital Universitário de Campo Grande, MS (4.1% refusals). After the children had had their details taken and entered on the study protocol, they were subjected to physical examination followed by collection of blood samples for blood testing with platelet counts and serology (IgM and IgG); initially for dengue, rubella and toxoplasmosis and then, in negative cases, serology was also run for parvovirus, herpes virus type 6 and measles.

Results: Laboratory diagnoses were confirmed by means of IgM antibody assay in 88.7% of the cases investigated: dengue (77.5%), herpes virus type 6 (8.4%), parvovirus (2.8%) and in eight patients diagnosis was inconclusive (11.3%). On this occasion no positive serology (IgM) was observed for measles, rubella or toxoplasmosis. The most common clinical manifestations among the dengue patients were: fever, itching, prostration, myalgia and positive tourniquet test results. In 58.4% (32/55) of those cases diagnosed with dengue, the tourniquet test was positive, which was a statistically significant difference when compared with the remainder of the sample.

Conclusions: When children present with exanthema, it is possible that dengue is the primary causative disease, depending on the epidemiology of the location. Constant control of epidemiological and serological surveillance of exanthematous diseases is necessary.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):354-8: Exanthema, children, dengue.

1. Mestre. Pediatra plantonista, Pronto-Socorro, Hospital Universitário, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS.
2. Doutora. Pesquisadora associada, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.
3. Doutora. Pesquisadora titular, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ.
4. Doutor. Professor, Departamento de Clínica Médica, UFMS, Campo Grande, MS.

Artigo submetido em 20.03.06, aceito em 07.06.06.

Como citar este artigo: Campagna DS, Miagostovich MP, Siqueira MM, da Cunha RV. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:354-8.

Introdução

A doença exantemática é comum em pediatria, sendo uma importante causa de consultas em serviços de pronto-atendimento¹. Na maioria dos casos, a etiologia é infecciosa e de comprometimento sistêmico. Já foram descritos mais de 50 agentes causadores de exantemas em crianças, incluindo vírus, clamídias, riquetsias, micoplasmas, bactérias, fungos, protozoários, que podem causar doenças sistêmicas associadas às manifestações cutâneas².

O perfil epidemiológico das doenças exantemáticas vem sofrendo profundas alterações nos últimos anos, fato que também está vinculado ao bom funcionamento do Programa Nacional de Imunização. No estado de Mato Grosso do Sul, entre 1990 e 1994, constatou-se uma média de aproximadamente 367 casos de sarampo (diagnóstico clínico-laboratorial) e, entre 1995 e 1999, uma média de 50 casos (confirmação laboratorial)³, e a taxa de cobertura vacinal foi, em média, de 79,3 e 90%, respectivamente⁴.

Inicialmente, a vacina contra sarampo era realizada aos 9 meses e, a partir de 1998, foi associada com a vacina da rubéola (15 meses, posteriormente com 12 meses), com uma taxa de cobertura vacinal de 94,2%⁵. A notificação de rubéola passou a ser compulsória a partir de 1997; nesse ano, no Mato Grosso do Sul, foram notificados 1.526 casos e, desde então, esse número vem diminuindo, sendo relatado 176 casos em 2002³.

Em relação aos casos de dengue nessa região, vem sendo observado um aumento na incidência, contribuindo também para essa mudança epidemiológica. O vírus dengue tipo 1 foi isolado no estado pela primeira vez em 1987⁶. Entre 1999 e 2003, foram notificados 52.632 casos, dos quais 19.392 ocorreram em 2002³.

Diante desse perfil epidemiológico do estado, este estudo teve como objetivo principal identificar a etiologia dos casos de exantema com ou sem febre em crianças, além da avaliação de dados clínicos, como duração da febre, início dos sintomas, cartão de vacinas e sintomas associados, correlacionando-os com os resultados das sorologias.

Métodos

No estudo, foram incluídas 71 crianças maiores de 28 dias até 13 anos incompletos apresentando exantema, atendidas no pronto-socorro do Núcleo do Hospital Universitário de Campo Grande (MS), no período de 21/09/2001 a 20/09/2002.

Visando facilitar a operacionalização do trabalho e devido às grandes dificuldades diagnósticas e financeiras, incluindo a distância dos grandes centros urbanos do país e consequentemente dos centros de referência laboratoriais e também levando em consideração os aspectos epidemiológicos, foram priorizadas as seguintes patologias: dengue, rubéola, toxoplasmose, eritema infeccioso, exantema súbito e sarampo^{3,6,7}. Dessa forma, não foram objeto de investigação as seguintes doenças: mononucleose infecciosa, escarlatina, farmacodermia e enterovirose.

Foram excluídas três crianças cujos pais ou responsáveis não aceitaram participar do estudo após explicação do projeto (percentual de recusa de 4,1%). A primeira criança atendida inicialmente apenas com exantema evoluiu 2 dias após com quadro de amigdalite, placas purulentas em amígdalas, que melhorou completamente após dose adequada de penicilina benzatina; como o quadro de escarlatina não fazia parte dos objetivos do estudo, esse caso também foi excluído.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Mato

Grosso do Sul (protocolo nº 124/2001). Posteriormente ao consentimento dos pais ou responsáveis, foi preenchido um protocolo com os dados de identificação do paciente, duração da febre e do exantema, estado vacinal confirmado com a carteira de vacinação (no primeiro e/ou segundo atendimento) e as respectivas datas, bem como sintomas associados ao exantema. A criança foi submetida a exame físico realizado pelo próprio pesquisador, incluindo avaliação do peso e estatura.

Uma amostra sanguínea foi coletada no momento da consulta (4,0 a 10,0 mL, variando de acordo com a faixa etária e o peso do paciente) para a realização das sorologias e hemograma. Foi agendado um segundo atendimento no período de 15 dias, em média, com desvio padrão de 1 dia, para reavaliação clínica e coleta da segunda amostra, com a finalidade do estudo de amostras pareadas.

Todas as amostras de soro foram submetidas a testes de sorologias para rubéola, dengue e toxoplasmose (IgM e IgG). As sorologias para rubéola e toxoplasmose foram analisadas através do teste comercial de imunoensaio enzimático de micropartículas para a determinação de anticorpos IgM e IgG (AXSYM SYSTEM – Abbott®).

A pesquisa de anticorpos IgM antidengue foi efetuada utilizando ensaio imunoenzimático de captura de anticorpos IgM (MAC-ELISA), de acordo com Kuno et al.⁸. A pesquisa de anticorpos da classe IgG antidengue foi realizada usando o protocolo (G-ELISA) previamente descrito⁹. A classificação das infecções do vírus dengue (DENV) como primária ou secundária por esse método foi baseada nos critérios de acordo com os títulos de G-ELISA: casos com anticorpos IgG (< 1:160) em soro agudo obtido antes do quinto dia de doença, e amostras de soro convalescente (≥ 10 dias) com títulos ≤ 40.960 foram classificadas como infecção primária. As infecções foram consideradas secundárias nos pacientes com títulos de IgG $\geq 1:160$ no soro agudo e, no soro convalescente, com título maior que 40.960⁹.

A técnica de transcrição reversa seguida da reação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) descrita por Lanciotti et al. foi realizada em soros agudos das amostras com sorologia positiva para dengue, com o intuito de determinar o sorotipo infectante, considerando a data da amostra coletada com o início da doença¹⁰.

Os soros dos pacientes que apresentaram sorologia negativa para dengue, rubéola e toxoplasmose foram processados para pesquisa de parvovírus (IgM Parvovírus B19 – Biotrin®). Se o resultado negativo continuasse, realizava-se o exame para herpes vírus tipo 6, independente da faixa etária (HV 6 IgM e IgG – Biotrin®), e sarampo (Sarampo IgM kit Enzygnost Behring®).

Os pacientes com dengue foram classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹¹. Os lactentes e crianças menores apresentam, na dengue clássica, um quadro febril indiferenciado frequentemente acompanhado de exantema; já as crianças maiores podem apresentar febre alta, mialgia, cefaléia, dor retroorbitária, artralgia, exantema e manifestações hemorrágicas (epistaxes, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia). Para ser classificado em febre hemorrá-

gica da dengue, é necessário apresentar: febre com duração de 2-7 dias, manifestações hemorrágicas espontânea ou provocada (prova do laço), plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ e sinais de perda de plasma para o terceiro espaço evidenciado na clínica pela hemoconcentração (hematócrito $\geq 38\%$ em crianças), efusão serosa ou hipoproteinemia.

A prova do laço foi realizada com o uso do manguito para avaliar pressão arterial (adequado ao tamanho do paciente) insuflado até o ponto médio da pressão arterial durante 5 minutos. Foi considerada positiva quando ocorreu o surgimento de 20 ou mais petéquias em uma área de $2,5 \text{ cm}^2$. Foi considerada febre quando a temperatura axilar era $\geq 37,8^\circ \text{C}$.

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o programa Epi-Info 6.04 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, GA, EUA). O nível de significância estabelecido foi de 0,05, e o intervalo de confiança foi de 95%.

Resultados

Nesses 71 pacientes, houve predomínio do sexo feminino (47 casos, 66,2%), sendo que a proporção menina:menino foi 1,96:1. A idade variou de 5 meses a 12 anos, com média de 5,97 anos. A distribuição por faixa etária foi a seguinte: 10 (14,1%) crianças menores de 1 ano, 12 (16,9%) de 1 a 3 anos, 12 (16,9%) de 4 a 6 anos, 19 (26,8%) de 7 a 9 anos e 18 (25,3%) de 10 a 12 anos.

A etiologia do exantema foi confirmada em 63 crianças (88,7%), e o diagnóstico foi inconclusivo em oito pacientes (11,3%). Dengue foi responsável por 77,5% (55/71) dos casos, ocorrendo principalmente nas crianças maiores; essa confirmação diagnóstica foi possível pela presença de IgM e pela elevação dos títulos de IgG entre as duas amostras. As seis crianças com sorologia positiva para herpes vírus tipo 6 eram menores de 3 anos de idade. Houve dois casos de IgM positivo para parvovírus.

A utilização do G-ELISA classificou 30 casos como infecções primárias e 25 como infecções secundárias. O vírus dengue 2 (DENV-2) foi identificado como sorotipo infectante através da RT-PCR em três crianças (dois casos de infecções secundárias e um caso de infecção primária).

As manifestações clínicas (Tabela 1) mais frequentes nos pacientes com dengue foram: febre, prurido, prostração, mialgia e prova do laço positiva. Prova do laço positiva foi estatisticamente mais prevalente no grupo dengue ($p < 0,05$). Aplicando o cálculo da razão da prevalência nessas crianças, pode-se inferir que, com a presença de exantema e prova do laço positiva, existe a chance de 4,65 vezes de o diagnóstico etiológico ser dengue.

Comparando-se as proporções dos resultados de tosse no grupo no qual o diagnóstico não foi dengue com o grupo no qual o diagnóstico foi dengue, houve diferença estatisticamente significativa (valor $p < 0,05$).

Todos os pacientes com diagnóstico de dengue apresentaram a forma clássica da doença, pois não preenchiam os critérios da OMS¹² para classificá-los com febre hemorrági-

ca. Dos 55 pacientes com dengue, oito apresentaram hemoconcentração e em 10 ocorreram fenômenos hemorrágicos, sendo epistaxe o mais comum. Plaquetopenia foi comprovada somente em duas crianças, ambas tendo infecção secundária. Vale ressaltar que não foi objetivo do estudo fazer seqüenciamento de hemograma e contagem de plaquetas nos pacientes com dengue e que as informações são do primeiro atendimento. Os pacientes que apresentaram o número de plaquetas reduzido foram internados até iniciar a elevação do mesmo.

Tabela 1 - Frequências absolutas e relativas das manifestações clínicas em 71 crianças apresentando exantema com dengue e outros diagnósticos (Hospital Universitário, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, setembro de 2001 a setembro de 2002)

Manifestações clínicas	Dengue (55)		Não dengue (16)	
	n	%	n	%
Febre	49	89,1	16	100
Prurido	45	81,8	9	56,3
Prostração	40	72,7	8	50
Mialgia	33	60	10	62,5
Adenomegalia	22	40	7	43,8
Dor retroorbitária	20	36,4	7	43,8
Dor abdominal	17	30,9	3	18,8
Artralgia	15	27,3	4	25
Coriza	12	21,8	7	43,8
Tosse	11	20	11	68,8*
Vômito	8	14,5	4	25
Descamação	2	3,6	2	12,5
Prova do laço positiva	32	58,2 [†]	2	12,5

* $p < 0,05$.

† $p < 0,05$.

A média de leucócitos ($4.614,55 \text{ cels}/\text{mm}^3$) nos casos de dengue foi menor quando comparada com a média de leucócitos ($8.418,75 \text{ cels}/\text{mm}^3$) nos casos em que o diagnóstico não foi dengue (valor $p < 0,05$). Nos pacientes com dengue, a mediana do número de leucócitos foi $4.200 \text{ cels}/\text{mm}^3$, e de plaquetas foi $191.000 \text{ cels}/\text{mm}^3$. Os valores de leucócitos variaram de 2.000 a $13.000 \text{ cels}/\text{mm}^3$, com um desvio padrão de $2.114,45 \text{ cels}/\text{mm}^3$, e as plaquetas, de 25.000 a $406.000 \text{ cels}/\text{mm}^3$, com um desvio padrão de $69.617,81 \text{ cels}/\text{mm}^3$.

Em relação à sazonalidade (Figura 1), observa-se que os casos de dengue ocorreram principalmente nos meses de novembro a fevereiro, que corresponde aos meses chuvosos do ano na região. Os casos positivos para herpes vírus tipo 6 foram detectados em outubro (1), novembro (2), abril (2) e julho (2), sem demonstrar padrão sazonal.

Com relação aos dados de imunização, nove crianças não trouxeram a carteira de vacinação em nenhum dos dois atendimentos. A cobertura vacinal para rubéola ficou em torno de 68,9%, e a de sarampo, em 85,9%, porém todas as crianças que não trouxeram a carteira de vacinação eram

maiores de 3 anos, comprometendo, portanto, esse cálculo de cobertura vacinal. A sorologia (IgG) para toxoplasmose foi negativa em 60 crianças (84,5%). Os pacientes que apresentaram IgG positiva estavam distribuídos nas seguintes faixas etárias: um (9,09%) de 4 a 6 anos, seis (54,55%) de 7 a 9 anos e quatro (36,36%) de 10 a 12 anos.

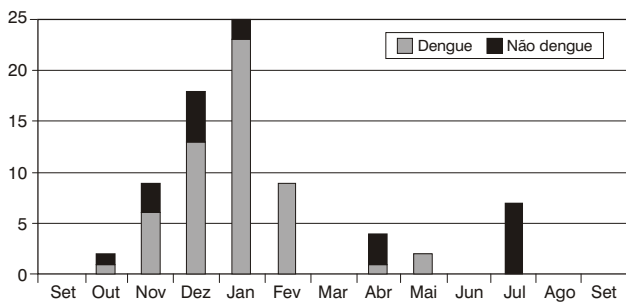


Figura 1 - Sazonalidade de 71 casos de crianças com exantema (Hospital Universitário, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, setembro de 2001 a setembro de 2002)

* Meses chuvosos no estado do Mato Grosso do Sul.

Discussão

O diagnóstico etiológico de uma criança com exantema não é simples, e a epidemiologia é muito importante, cabendo aos profissionais de saúde a atenção adequada para que se possa chegar à conclusão correta dos casos. Neste estudo, mesmo com os exames laboratoriais, não foi possível elucidar os agentes etiológicos em todos os pacientes, provavelmente devido ao grande número de microrganismos que causam esse sinal^{2,12-14}.

Na atualidade, vivencia-se um processo de erradicação do sarampo e de controle da rubéola no Brasil e em outros países^{3,7,15,16}, sendo que, em nosso país, os últimos casos de sarampo notificados são importados, e a incidência de rubéola apresenta curva descendente. Para manter essa realidade, é necessário o alcance de altas taxas de cobertura vacinal, pois, nesta casuística, podem-se observar ainda crianças suscetíveis à rubéola em uma faixa etária que deveria estar imune.

A soroprevalência (dosagem de anticorpos IgG) para rubéola neste estudo ficou em torno de 73,2%, representando um aumento quando comparada com o inquérito epidemiológico realizado no Ceará¹⁷, com resultados de 56% em média nas faixas etárias de 2 a 9 anos, ressaltando que esse inquérito foi realizado na era pré-vacinal.

A dengue passou a ser um importante alvo de preocupação da saúde pública brasileira, e esse processo teve início, principalmente, a partir de 1986, pela introdução do vírus dengue 1 (DENV-1) no estado do Rio de Janeiro e sua dispersão por todo o país^{18,19}. Em 1990, foi documentada a introdução do DENV-2, também no Rio de Janeiro, mos-

trando, na realidade, que a enfermidade se tornou endêmica e passou a ocorrer uma co-circulação viral nesse estado e em todo o país²⁰⁻²³. Em Mato Grosso do Sul, o DENV-1 foi isolado pela primeira vez em 1987⁶.

A infecção com DENV resulta em uma gama de sintomas que podem ser confundidos com os de muitas outras doenças exantemáticas¹⁴. Neste estudo, no qual o ponto de partida foi um sinal ao exame físico (exantema) para investigar o agente etiológico, constatou-se 77,5% de positividade para dengue em um grupo de pacientes pediátricos. Como o trabalho foi realizado entre setembro de 2001 a setembro de 2002, coincidiu com a época de maior incidência de dengue no país (mais de 700 mil casos) incluindo esse estado⁷. Em 2001, em Mato Grosso do Sul, foram notificados 10.927 casos de dengue e, em 2002, 19.392³.

O exantema é um sinal já descrito como freqüente nos casos de dengue^{22,23}. Nenhum caso de febre hemorrágica da dengue foi detectado, pois, quando as crianças apresentavam hemoconcentração, não era acompanhada de plaquetopenia ou prova do laço positiva, portanto não preenchendo os critérios da OMS para o diagnóstico¹¹. Os sintomas mais freqüentes apresentados pelas crianças com dengue foram os mesmos já citados pela literatura em inquéritos epidemiológicos no país²²⁻²⁴.

Na Ásia, países como Tailândia, Filipinas e Malásia, onde as epidemias ocorrem desde 1954 e existe uma co-circulação viral dos quatro sorotipos de dengue, as crianças manifestam principalmente as formas graves e não usuais da doença^{25,26}, diferente do observado nesta casuística, em que a maior parte das crianças apresentou formas leves da doença.

As crianças apresentando exantema com resultado positivo para herpes vírus tipo 6 eram menores de 3 anos, confirmando os dados na literatura que relatam que a exposição a esse agente infeccioso ocorre nas faixas etárias precoces da vida²⁷.

Dentre as oito crianças com diagnóstico inconclusivo, uma paciente apresentou IgM positivo para dengue e parvovírus B19. Como ela não retornou para a segunda coleta, não foi possível confirmar a infecção através da soroconversão de IgG. Infecções por enterovírus, estreptococos ou reações alérgicas a medicamentos poderiam ser consideradas para explicar os outros casos inconclusivos^{2,13,14}.

Para referendar a dificuldade do diagnóstico baseado apenas em dados do exame clínico de uma criança com exantema, entre os pacientes com dengue, em torno de 20% apresentavam tosse ou coriza, que são sintomas que caracterizam um caso suspeito de sarampo. Adenomegalia esteve presente em 40% dos casos de dengue, enquanto, no estudo publicado por Oliveira em 2001¹², foi encontrada em 36,1%; nos casos de rubéola, houve uma maior freqüência (59,1%) de adenomegalia, mas não foi considerada um sinal patognomônico.

Diante desse contexto, reafirma-se a necessidade de um sistema de vigilância epidemiológica e laboratorial

atuante que possibilite o diagnóstico correto e o controle adequado dessas enfermidades, bem como avalie o impacto das medidas tomadas, como, por exemplo, a imunização.

Agradecimentos

Para Ana Olívia Pascoto Espósito (LACEN), Marly Cássia Okunami Brisolla e Iza Keiko Hirai Akamine (LAC-NHU-UFMS), pela disposição e realização dos exames laboratoriais, e para Professora Anamaria M. Paniago, pela colaboração na análise estatística dos dados.

Referências

- Nelson JS, Stone MS. Update on selected viral exanthems. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:59-64.
- Gable EK, Liu G, Morell DS. Pediatric exanthems. *Prim Care.* 2000;27:353-96.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2004. <http://portal.saude.gov.br/portal/svs/>. Acesso: 09/05/2006.
- Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Planilhas série histórica cobertura vacinal por unidade federada, 1980-2000.
- Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Dados campanha de implantação da tríplice viral/ dupla viral por unidade federada; 2000.
- Cunha RV, Aguiar JIA, Paniago AM, Barros EMO, Hans Filho G, Barros TJ, et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue em Mato Grosso do Sul (MS), 1995 – resultados preliminares. In: *Resumo de Temas Livres do XXXII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*; 1996 Mar 3-7; Goiânia, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1996;29:52-3.
- Brasil, Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 5ª ed. Brasília: FUNASA; 2002.
- Kuno G, Gómez I, Gubler DJ. Detecting artificial anti-dengue Ig M immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;36:153-9.
- Miagostovich MP, Nogueira RM, dos Santos FB, Schatzmayr HG, Araújo ES, Vorndam V. Evaluation of an Ig G enzyme-linked immunosorbent assay for dengue diagnosis. *J Clin Virol.* 1999;14:183-9.
- Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992;30:545-51.
- World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
- Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Nogueira RM, Spinetti CC, Cubel Garcia RC, et al. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect.* 2001;127:509-16.
- Oliveira MI, Curti SP, Figueiredo CA, Afonso AM, Theobaldo M, Azevedo RS, et al. Rash after measles vaccination: laboratory analysis of cases reported in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2002;36:155-9.
- De Figueiredo RM, Thatcher BD, De Lima ML, Almeida TC, Alecrim WD, Guerra MV. Exanthematous diseases and the first epidemic of dengue to occur in Manaus, Amazonas State, Brazil, during 1998-1999. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:476-9.
- Strebel PM, Cochi SL. Waving goodbye to measles. *Nature.* 2001;414:695-6.
- Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA.* 2002;287:464-72.
- Rey LC, Barbosa LM, Osterno CL, Ramalho IL, Vilar DC, Memória AM, et al. Serologic survey of rubella in the pre-vaccine era in child-care centers, schools and maternity units of Fortaleza. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74:467-72.
- Schatzmayr HG, Nogueira RM, Travassos da Rosa AP. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro – 1986. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1986;81:245-6.
- Figueiredo LTM. Dengue in Brazil I: history, epidemiology and research. *Virus Rev Res.* 1996;1:9-16.
- Nogueira RM, Miagostovich MP, Lampe E, Schatzmayr HG. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1990;85:253.
- Vasconcelos PFC, Lima JWO, Travassos da Rosa APA, Timbó MJ, Travassos da Rosa ES, Lima HR, et al. Dengue epidemic in a northeastern Brazil: random epidemiological serum survey. *Rev Saude Publica.* 1998;32:447-54.
- Lima VLC, Figueiredo LTM, Correa HRF, Leite OF, Rangel O, Vido AA, et al. Dengue fever: a post-epidemic seroepidemiological survey in an urban setting at a northwestern county of Sao Paulo State – Brazil. *Rev. Saude Publica.* 1999;33:566-74.
- Vasconcelos PF, Mota K, Straatmann A, Santos-Torres S, da Rosa AP, Tavares Neto J. Outbreak of dengue in Iupuiara and Prado, Bahia State. Seroepidemiologic survey. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:61-7.
- da 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. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995;37:517-21.
- Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations. *J Med Assoc Thai.* 1994;77:410-3.
- Endy TP, Nisalak A, Chunsuttiwat S, Libraty DH, Green S, Rothman AL, et al. Spatial and temporal circulation of dengue virus serotypes: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol.* 2002;156:52-9.
- Chua KB, Khairullah NS, Hooi PS. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 in a population seen in the University Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1996;27:91-5.

Correspondência:
Delmina de Souza Campagna
Rua Madressilva, 70, Carandá Bosque II
CEP 79032-380 – Campo Grande, MS
Tel.: (67) 3025.2125, (67) 9983.8087
Fax: (67) 3327.2973
E-mail: dcampagna@uol.com.br