



Aspectos Clínicos e Epidemiológicos do Dengue Hemorrágico no Ceará, no período de 1994 a 2006

Dina Cortez Lima Feitosa Vilar

Orientador: Reinaldo Souza-Santos

Fortaleza, outubro de 2008



**Aspectos Clínicos e Epidemiológicos do Dengue Hemorrágico no Ceará no período
de 1994 a 2006**

Dina Cortez Lima Feitosa Vilar

Dissertação apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito do Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde para obtenção do título de “Mestre em Saúde Pública”.

Banca examinadora:

Dr Reinaldo Souza Santos

Dr Ivo Castelo Branco Coelho

Dr. Mário Vettore

Fortaleza, outubro de 2008

“ O coração do homem dispõe o seu caminho mas é o Senhor quem dirige seus passos.”

Provérbios 16, 9

A minha mãe Maria da Penha Cortez Lima responsável pela minha formação moral e religiosa, grande incentivadora da minha formação profissional. Agradeço os testemunhos de humildade, de caridade, de amor, de respeito e dignidade humanos que me proporcionou. Nobre herança!

A Feitosinha, meu querido e amado companheiro. Pelo estímulo, apoio nas horas de fraqueza e por cuidar carinhosamente das minhas necessidades. Pela compreensão e dedicação sou muito grata!

A minha querida filha Dana, pela forma carinhosa de estímulo, ajuda, paciência com minhas limitações e ansiedades. Espero que este trabalho contribua para sua formação profissional e estimule a paixão pela saúde pública.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Pai eterno, que permitiu a minha participação no mestrado de Vigilância em Saúde. Assim me mostrou uma oportunidade de aprimorar a minha formação, possibilitando acrescentar qualidade nas experiências práticas, introduzindo ferramentas teóricas. E deste modo, contribuir para melhor entender a forma de expressão dessa doença, que se transformou em um grande problema de saúde pública no nosso meio, e para diminuir a sua carga.

A Reinaldo Souza Santos, meu orientador, pelo seu conhecimento, dom de transmitir, paciência, sensibilidade e especialmente por ter acreditado, estimulado e dado apoio irrestrito para que eu pudesse concluir este trabalho. Sua contribuição foi uma presente divino.

A Paulo Chagastelles Sabroza, meu co-orientador que desde a etapa de qualificação contribuiu com sua aguçada visão de sanitarista e pesquisador, emitiu parecer e opiniões que foram muito importantes para o desenvolvimento deste estudo.

A Luciano Pamplona, grande estimulador do meu aperfeiçoamento profissional. Pela preciosa ajuda em todas as etapas do trabalho. Em transmitir conhecimento, idéias, conselhos, artigos, cuidados e muitas outras formas de ajuda. Sua colaboração foi indispensável para a realização deste trabalho.

A José Wellington de Oliveira Lima que de forma amigável realizou com muita competência as análises estatísticas, mostrando com sua sabedoria os caminhos a seguir. Sua contribuição foi fundamental para a realização deste trabalho.

A Manuel Dias da Fonseca Neto, Coordenador da Coordenadoria de Promoção e Proteção a Saúde e amigo. Pela compreensão, como médico sanitarista, da importância deste mestrado, dando as condições necessárias para o desempenho deste trabalho.

A Susana Glória Silveira Holanda, companheira de trabalho e da luta contra dengue. Pela sua preciosa colaboração na disponibilização dos dados e respondendo

pela vigilância epidemiológica na minha ausência. O que permitiu a minha participação no mestrado. Pelo respeito, carinho e dedicação.

A Socorro Ramos, profissional de extrema dedicação e competência, também por responder pela coordenação de vigilância epidemiológica em muitas ocasiões me dando oportunidade de participar das atividades do mestrado.

A Iva Maria Lima Melo Araújo, pela bondade em assumir minhas funções na vigilância epidemiológica, durante esta etapa decisiva para a elaboração da dissertação. Pela disponibilidade, amizade e compreensão.

A Kiliana Nogueira Farias da Escóssia, companheira de luta contra o dengue, que de forma muito discreta, porém firme e competente contribuiu disponibilizando todas as informações necessárias, sem as quais eu não teria realizado este trabalho.

Aos outros companheiros da vigilância epidemiológica do dengue que ao longo dos anos vem trabalhando, acreditando e apoiando esforços para minimizar os efeitos maléficos desta doença.

A Gláucia Maria de Oliveira Martins, amiga de todas as horas, irmã de coração. Pela localização e impressão de artigos, contatos com meu orientador, envio de documentos, ajuda com as ferramentas de computação, digitação e tantas outras coisas. Seu carinho, dedicação e amizade foram muito importantes.

As coordenadoras e professoras desta turma do Mestrado Profissional de Vigilância em Saúde, Silvana Granado e Inês Mattos pelos conhecimentos generosamente transmitidos, pelos professores cuidadosamente escolhidos, pela dedicação e carinho com que conduziram esta turma. Meus sinceros agradecimentos.

A Elsie Sobreira, coordenadora local deste mestrado, amiga irmã, o destino nos reaproximou após vinte anos. Pelo incentivo, ajuda, apoio em todas as etapas e especialmente pela convivência.

Aos colegas de mestrado, companheiras de estudo, amigas e amigos que nestes dois anos foram anjos bons na minha vida. Meu maior crescimento foi conviver

com uma especial diversidade de pessoas me ensinando coisas únicas. Aprendi a admirar ainda mais as competências humanas e fiquei deslumbrada com todos. Vou sentir muita falta desta energia positiva.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, que possibilitou a realização do Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde e deste trabalho. Por investir na qualificação de profissionais para conduzir a vigilância em saúde e colaborar para melhorar a qualidade da saúde pública no país.

RESUMO

Casos de dengue hemorrágico começaram a ser notificados no Estado do Ceará em 1994, com letalidade elevada. O objetivo desse trabalho foi analisar as características clínicas e epidemiológicas dos casos de dengue hemorrágico no Ceará, no período de 1994 a 2006, buscando fatores associados à ocorrência de casos graves e óbitos. Foram analisados 868 casos confirmados pela Secretaria da Saúde do Ceará, que apresentaram início dos sintomas entre 1º de Janeiro de 1994 a 31 de dezembro de 2006. As análises foram realizadas utilizando os programas Terra View, Epi-Info 6.0 e Stata. Houve um aumento significativo no percentual de casos de dengue hemorrágico em relação aos casos clássicos, passando de 0,05% em 1994 para 0,67% em 2006. A letalidade no período foi de 10,7%, variando de 6,8 a 75,0%. O número de municípios com casos hemorrágicos passou de 3 em 1994 para 36 em 2003. A maioria dos casos (64%) foram confirmados na capital. Não houve diferença significativa entre os sexos. Foi observado um aumento de casos em menores de 12 anos ($p < 0,000$), e uma diminuição nos maiores de 19 anos. As manifestações hemorrágicas mais frequentes foram petéquias (40%), gengivorragia (18,7%) e sangramento gastrointestinal (17,3%). A prova do laço foi realizada em 52,5% dos pacientes e positiva em 36,5% do total de casos. O sinal de alerta mais frequente foi a dor abdominal (48,3%). Os pacientes do interior apresentaram maior percentual de choque, com 20% e na capital 11,9% ($p = 0,007$). A letalidade foi maior nos pacientes residentes do interior, com 16,1% na capital e 9,6 ($p = 0,016$). A média dos valores de hematócrito foi mais elevada nos pacientes que evoluíram para cura com 41,6% e os valores médios de menor contagem de plaquetas foram menores nos que evoluíram para óbito com 41.400 por mm^3 enquanto que nos que sobreviveram foi de 51.063 por mm^3 . Percebeu-se um agravamento da situação epidemiológica no Estado, com destaque para Fortaleza aumento da proporção de casos graves em relação aos casos de dengue clássico e um aumento dos casos nas faixas etárias mais jovens. Sugere-se a realização de estudos com o objetivo de determinar valor prognóstico dos fatores associados ao óbito encontrados.

Palavras-chave: Dengue hemorrágico, Aspectos clínicos, Epidemiologia, Fatores de risco.

ABSTRACT

Cases of hemorrhagic dengue fever were first notified in the state of Ceará in 1994. This work aims to analyze the clinical and epidemiological characteristics of patients with hemorrhagic dengue fever in Ceará in the period between 1994 and 2006. 868 cases, which had been confirmed by the Health Secretariat of Ceará and presented symptoms from the 1st January 1994 to the 31st of December 2006, were analyzed. These analyses were carried out using the programs Terra View, Epi-Info 6.0 and Stata. There was a significant increase in the percentage of cases of hemorrhagic dengue fever in relation to the cases of classic dengue fever, rising from 0.05% in 1994 to 0.67% in 2006. There were 10.7% fatal cases (6.8 – 75.0%) during this period. The number of municipalities affected with cases of hemorrhagic dengue fever grew from 3 in 1994 to 36 in 2003; the majority of the cases (64%) were confirmed in the capital, Fortaleza. No significant difference was observed between the sexes, however, there was an increase in cases among the under 12 age group ($p < 0,000$). The most frequent hemorrhagic manifestations were petechiae (40%), bleeding gums (18.7%) and gastrointestinal bleeding (17.3%). The tourniquet test (Rumpel-Leede Capillary-Fragility Test) was carried out in 52.5% of the patients. The most frequent warning sign was abdominal pain (48.3%). Patients from the interior of the state had a higher percentage of shock ($p = 0.007$). Fatalities were greater among patients living in the interior ($p = 0.016$). The average of the hematocrit values was higher in those patients who went on to recover, whilst the average platelet counts were lower in those patients who died. It was observed that cases became more serious, especially in the younger age groups. It is suggested that further studies be carried out to determine the prognostic value of the factors associated to mortality observed in this study.

Key Words: Hemorrhagic dengue fever, Clinical aspects, Epidemiology, Risk factors.

SUMÁRIO

	Pg.
RESUMO	8
ABSTRACT	9
SUMÁRIO	10
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	11
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. Aspectos históricos	16
2.2. Agente etiológico	18
2.2.1. Características do vírus e classificação	18
2.2.2. Diversidade genética dos vírus dengue	18
2.3. Vetor	19
2.4. Patogenia do dengue	19
2.5. Evolução das epidemias de Dengue no Brasil	21
2.6. Dengue hemorrágico no Brasil	22
2.7. Aspectos históricos no Ceará	23
2.7.1. Dispersão do <i>Aedes aegypti</i>	23
2.7.2. Incidência de dengue no período de 1896 a 1993	24
2.7.3. Epidemia de 1994	24
2.7.4. Inquérito soro epidemiológico	24
3. JUSTIFICATIVA	25
4. OBJETIVOS	27
4.1. Geral	27
4.2. Específicos	27
5. MÉTODOS	28
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	29
7. RESULTADOS	30
8. DISCUSSÃO	48
CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES	59
REFERÊNCIAS	61

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Descrição	Pg.
Tabela 1. Frequência, percentual, óbitos, letalidade dos casos de dengue hemorrágico e proporção em relação aos casos de dengue clássico. Ceará, 1994 a 2006	31
Figura 1. Proporção de casos confirmados de dengue hemorrágico em relação ao dengue clássico. Ceará, 1994 a 2006	32
Figura 2. Distribuição geográfica dos casos de dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	33
Figura 3. Distribuição mensal dos casos confirmados de dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	34
Tabela 2. Percentual de casos confirmados de dengue hemorrágico em crianças, adolescentes e adultos. Ceará, 1994 a 2008	35
Figura 4. Proporção de casos confirmados de dengue hemorrágico em indivíduos com 12 anos ou menos. Ceará, 1994 a 2006	35
Tabela 3. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	37
Figura 5. Prevalência dos sinais e sintomas gerais nos pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	38
Figura 6. Prevalência das manifestações hemorrágicas nos pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	39
Figura 7. Prevalência dos principais sinais de alerta e ou gravidade nos pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	39
Figura 8. Prevalência dos derrames cavitários nos pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	40
Tabela 4. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico, segundo sexo. Ceará, 1994 a 2006	41
Tabela 5. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico, segundo idade. Ceará, 1994 a 2006	43
Tabela 6. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico, segundo a escolaridade em anos Ceará, 1994 a 2006....	45
Tabela 7. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico, segundo a procedência, interior do estado /capital. Ceará, 1994 a 2006	47
Tabela 8. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico, segundo a classificação de gravidade da OMS. Ceará, 1994 a 2006	49
Tabela 9. Frequência e percentual de sinais e sintomas em casos confirmados de dengue hemorrágico, segundo a ocorrência de cura ou óbito. Ceará, 1994 a	

2006	51
Tabela 10. Letalidade entre os pacientes com dengue hemorrágico, segundo características específicas. Ceará, 1994 a 2006	53
Tabela 11. Valores do hematócrito e plaquetas, segundo ocorrência de cura ou óbito, em pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006	54

1. INTRODUÇÃO

Dengue é uma doença infecciosa febril aguda causada por um vírus de genoma RNA, do qual são conhecidos quatro sorotipos o DENV-1, DENV-2, DENV-3 e o DENV-4, transmitida ao homem pelo *Aedes aegypti* como principal vetor. Clinicamente o dengue classifica-se de acordo com a apresentação ou evolução leve ou grave em infecção inaparente, dengue clássico (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) ou síndrome do choque da dengue (SCD). As formas graves constituem um percentual baixo em relação às formas leves, no entanto tem um elevado potencial de letalidade (Torres, 2005).

O agente etiológico do dengue é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, pertencente à família Flaviridae (Rice, 1986; MS, 2002). A fonte de infecção para o vetor e reservatório vertebrado é o homem.

A transmissão se faz pela picada da fêmea do mosquito, que costuma picar as pessoas durante o dia, para viabilizar a maturação dos ovos. Não há transmissão pelo contato de um doente ou suas secreções com uma pessoa sadia, nem em fontes de água ou alimento.

A suscetibilidade do ser humano ao vírus do dengue é universal. A imunidade é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga) e a infecção por um sorotipo confere proteção parcial e temporária contra os outros sorotipos sendo possível a ocorrência de infecções secundárias, após um período de 3 a 6 dias (PAHO, 1994).

O dengue tem se destacado entre as enfermidades reemergentes e é considerada a mais importante das doenças virais transmitidas por artrópodes, sendo também a arbovirose mais comum e com maior abrangência geográfica do mundo. (WHO, 2001).

Há limitações para o controle das infecções pelo vírus do dengue, fato observado em todo o mundo, além da crescente incidência das formas hemorrágicas em consequência da circulação simultânea de vários sorotipos (Halsted, 1998). Estas dificuldades tornam esta virose um dos maiores problemas de Saúde Pública no campo das doenças transmissíveis da atualidade, no mundo.

A doença encontra-se disseminada em mais de cem países, de todos os continentes, exceto a Europa, e ainda é uma ameaça para a saúde de mais de dois e meio bilhões de pessoas nas regiões tropicais e subtropicais das áreas urbanas, periurbanas e

rurais, onde se estima que oitenta milhões de pessoas se infectem anualmente, quinhentas mil sejam hospitalizadas por febre hemorrágica do dengue (FHD) e síndrome do choque do dengue (SCD) das quais, noventa por cento em menores de quinze anos. Com relação a letalidade por dengue, estima-se ainda que ocorram cerca de vinte mil óbitos anuais pela doença, principalmente na sua forma hemorrágica (OMS, 2001).

A Febre hemorrágica do dengue (FHD) foi descrita pela primeira vez na década de 50 nas Filipinas e Tailândia. Os primeiros relatos de surtos de FHD ocorridos no Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental foram em 1950 e já em 1975 era uma causa freqüente de hospitalização e morte em crianças de muitos países da região (Hammon, 1960).

Em 1980 iniciou uma segunda disseminação do dengue na Ásia (Sri Lanka, Índia, Ilhas Maldivas), tendo sido a primeira grande epidemia de FHD, com predominância do sorotipo DEN-V 3. Nos outros países da Ásia, FHD é endêmica com ocorrência de epidemias cada vez maiores nos últimos 15 anos (www.cdc.gov, revisada em agosto de 2005).

Apesar da maioria dos casos ocorrerem no Sudeste Asiático e no Oeste do Pacífico, há um crescente aumento na incidência de dengue e dengue hemorrágica nas Américas. A reemergência do dengue ocorreu nas Américas nas décadas de 60 e 70 inicialmente afetando a Jamaica, Porto Rico, outras Ilhas do Caribe e a Venezuela, período no qual nove países haviam registrado epidemias de FHD. Em 1995, esse número havia aumentado para 43 países da região (Braga, 2007; MS, 2002; Wilson, 2002).

Muitos casos de FHD foram registrados em Cuba em 1981 causada pelo sorotipo DEN-2, e em seguida na Venezuela em 1989 (Nogueira, 1993; MS, 2002).

No Brasil há referências de epidemias de dengue desde o século XIX com relatos em São Paulo em 1916 e em Niterói, no Rio de Janeiro, em 1923 sem comprovação laboratorial. A primeira epidemia de dengue documentada clínica e laboratorialmente, foi registrada em Boa Vista Roraima, causada pelos sorotipo DENV-1 e DENV-4. Em 1986, ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e algumas capitais da região nordeste. Desde então a dengue tem ocorrido de forma endêmica, com epidemias periódicas geralmente associadas à introdução de um novo sorotipo viral em áreas anteriormente sem circulação viral (Braga, 2007).

No período entre 1986 e 1990, as epidemias de dengue se restringiram a alguns Estados das Regiões Sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais) e Nordeste (Pernambuco, Alagoas, Ceará e Bahia). Em 1990, a introdução do sorotipo 2, também no Rio de Janeiro, agravou a situação da doença.

No Ceará os primeiros casos de dengue foram registrados em 1986 e o Estado figura como importante quanto ao número de casos reportados de dengue e dengue grave (Cunha, 1998). A primeira epidemia de dengue no Ceará iniciou-se em agosto de 1986, pelo sorotipo DENV-1 estendendo-se até novembro de 1987, período no qual foram notificados cerca de 26.938 casos tendo sido o mês de abril o de maior transmissão com registro de 1.674 casos de dengue clássico (Oliveira, 1988).

Atualmente, diversos fatores são apontados como determinantes para a reemergência de epidemias de dengue clássica e a emergência da febre hemorrágica de dengue, entre os principais estão as mudanças demográficas, a intensa migração, o crescimento desordenado das cidades pelo movimento populacional da zona rural para as grandes cidades, aumentando a densidade populacional e as más condições de saneamento básico, permitindo a proliferação do *Ae. aegypti*, mosquito vetor.

Apesar do conhecimento existente, é de grande importância a melhor compreensão das características clínicas e epidemiológicas dos casos de dengue que evoluíram para formas grave, levando em consideração a assistência dispensada aos pacientes. Diante do exposto, este trabalho visa contribuir para o conhecimento dos aspectos citados acima no Estado do Ceará.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos históricos

Alguns autores consideram que as primeiras epidemias de dengue das quais se teve informação ocorreram na Ilha de Java, Indonésia (Ásia), no Cairo, Egito (África) ambas em 1779, e na Filadélfia nos Estados Unidos (América do Norte) um ano depois (Siler et al., 1926). Segundo outros, a primeira epidemia de dengue foi na Europa (Cádiz e Sevilha) em 1784, estudada por Nieto de Pena e denominada “quenturas benignas de Sevilha” (Pons, 1960).

A ocorrência de epidemias simultâneas em três continentes era indicativo de que o vírus e o mosquito transmissor estavam presentes nas regiões tropicais por mais de duzentos anos. Neste período era considerada benigna com intervalos de 10 a 40 anos entre as maiores epidemias e associadas à introdução de um novo sorotipo em uma população suscetível (www.cdc.gov, acesso em 25/08/07).

Em 1946, Hoffmam se refere a uma epidemia de dengue em Remédios (Cuba) em 1782 em informes oficiais. Estes também faziam referência a surtos em 1674, 1733, 1742 de uma doença diagnosticada como gripe e que a seu ver se trataria de dengue (Cantelar, 1981).

Gubler em 1998 faz referência a um artigo de Nobuchi, em 1979 que descreve uma doença caracterizada por febre, exantema, dor retroocular, artralgias, mialgias, manifestações hemorrágicas e se associava à alta letalidade. Se esta doença fosse dengue apoiaria a hipótese de que o vírus do dengue seria originário da Ásia e se disseminou para os demais continentes.

A pandemia de dengue teve início depois da segunda Guerra Mundial no Sudeste Asiático e se expandiu para o mundo desde então, causando epidemias mais freqüentes e dispersão do mosquito vetor levando à emergência de dengue hemorrágico nas Américas (CDC, 2007).

Em 1827 ocorreu a primeira pandemia atingindo o Caribe e a costa atlântica dos Estados Unidos depois de passar na Índia, Egito, e Lima, Peru (Gubler, 1997).

A segunda pandemia de dengue ocorreu no período de 1848 a 1850, incluiu Havana, Nova Orleans e outras cidades, momento em que se relatou abortos, partos prematuros e hemorragias. Em seguida foram atingidos Texas, Flórida, Carolina do Sul,

EUA (Cantelar,1983a).

A terceira pandemia incluiu o Caribe Cuba, Panamá, Porto Rico, Ilhas Virgens e Venezuela. Na mesma época na Austrália (Queensland) ocorreram epidemias de dengue em 1879, 1885 e 1897, nesta última houve casos hemorrágicos. Também foram referidos surtos no Egito e nos portos do Mar Vermelho (Gubler, 1998).

Em Havana em 1897 ocorreu uma epidemia de dengue com manifestações hemorrágicas, depois no Texas no mesmo ano e na Flórida vai de 1898 a 1989 (Brés, 1979).

O Panamá registrou extensas epidemias em 1904 e 1912. Nos anos de 1904 e 1905 a Austrália registrou 94 óbitos atribuídos ao dengue e vários surtos nos anos seguintes (Kay, 1984).

Na Grécia em 1927 a 1928 cerca de um milhão de casos foram notificados e 1.250 óbitos (Halsted et al, 1998).

Na África em 1921 registrou-se quarenta mil casos, provavelmente por DENV-1 e em 1925 houve surtos na África Oriental (Brés, 1979).

O envolvimento de mosquitos na transmissão da dengue foi documentado por Gralham, em 1903. Sendo que em 1906, Bancroft identificou o mosquito *Aedes aegypti* como transmissor da doença (Siler et al, 1926; Rosen et al, 1954).

A etiologia da dengue foi determinada por Ashburrn e Craig (1907), que demonstraram ser a doença causada por um organismo de tamanho ultra microscópico e filtrável (Siler et al, 1926).

Hotta e Kimura foram os primeiros a isolar o vírus do dengue em 1943. Sabin identificou dois diferentes soro tipos do vírus da dengue, DENV-1 e a cepa Havaí (procedência) considerada protótipo e outra cepa de Nova Guiné com características antigênicas diferentes classificadas como DENV-2, sendo esta cepa considerada como protótipo deste sorotipo (Gubler, 1997).

A primeira epidemia conhecida de dengue hemorrágico ocorreu em 1956 em Manila, nas Filipinas com isolamento de dois novos sorotipos classificados com DENV-3 e DENV-4 e as cepas H87(DENV-3) e H241 (DENV-4) isoladas e consideradas como protótipos destes tipos sorológicos (Hammon et al., 1960).

2.2 Agente etiológico

2.2.1 Características do Vírus e classificação

Do ponto de vista epidemiológico os vírus dengue são classificados como arbovírus, pois são mantidos na natureza por um ciclo de transmissão envolvendo hospedeiros vertebrados e artrópodes hematófagos. A transmissão biológica se dá pela picada da fêmea do mosquito vetor, no ciclo homem – *Aedes aegypti* – homem, que ao se alimentar de sangue infectado, no período de viremia, fornece um mecanismo de transmissão salivar, que requer um intervalo de tempo entre a ingestão de sangue contendo o vírus e a secreção salivar do vírus pelo mosquito, denominado período de incubação extrínseca, que varia de 8 a 12 dias. O período de viremia, no homem tem início um dia antes da febre até o sexto dia da doença. Não ocorre transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem por fontes de água ou alimento (Brasil, MS 2005).

Os vírus dengue (DEN) são descritos como pequenos vírus RNA com propriedades antigênicas diferentes caracterizando 4 sorotipos denominados vírus DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 (Sabin, 1952; Hammon et al., 1960). Eles pertencem à família Flaviviridae e ao gênero *Flavivirus*, formado por oitenta espécies divididas em oito grupos sorologicamente relacionados. Destes, quatro grupos são transmitidos por mosquitos, dois por carrapatos e dois não têm vetores conhecidos. Há um grupo que não se classifica dentro destes sorogrupos (Gubler, 1998; Rice, 2001).

2.2.2. Diversidade genética dos vírus dengue

Estudos moleculares permitiram a caracterização dos vírus dengue, determinadas pelo seqüenciamento do genoma viral de cinco grupos genômicos para o DENV-1, cinco para os DENV-2, quatro para os DENV-3 e dois subtipos genéticos para os DENV-4 (Trent et al., 1983; 1990; Rico-Hess, 1990; Lewis et al., 1993; Vorndam et al 1994; Lanciotti et al., 1994; 1997). Esta classificação tem sofrido modificações a partir das evoluções dos métodos de análise.

No Brasil há circulação comprovada de três dos quatro vírus dengue e os genótipos para cada um deles são descritos a seguir: DENV-1 – genótipo I ; DENV-2 - genótipo I ; DENV-3 - genótipo III, que correspondem aos genótipos dos vírus circulantes nas Américas.

2.3. Vetor

Os vetores conhecidos dos quatro sorotipos de DENV pertencem ao gênero *Aedes*. Ao subgênero *Stegomyia* pertencem os principais vetores dos quais foram isolados vírus na natureza (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Aedes polynesiensis*), embora outras espécies de *Aedes* sirvam como vetor de DENV em Áreas geográficas específicas (Rodhain e Rosen, 1997)

O *Aedes aegypti* é considerado o vetor mais importante para o homem pelos hábitos domésticos que apresentam. É altamente antropofílico e se alimenta repetidas vezes durante toda a vida sendo um vetor muito competente. A fêmea necessita de sangue para a maturação dos ovos, e pica o homem preferencialmente durante o dia e faz posturas parciais podendo produzir vários focos em cada postura.

A oviposição se dá a alguns milímetros acima da linha da água, sendo o criadouro a parede do recipiente. A fêmea realiza 4 a 6 posturas de ovos durante sua vida e, em cada vez deposita cerca de 100 ovos em locais com água limpa e parada. Os ovos podem permanecer viáveis por mais de um ano, mesmo que o local onde ele foi depositado fique seco, retomando o seu ciclo evolutivo quando entra novamente em contato com a água (Brasil, MS 2005).

O *Aedes aegypti* é um artrópode holometábolo, cujo ciclo biológico possui quatro fases: ovo, quatro estágios larvários, pupa e adulto (alado). Seu ciclo de vida pode ocorrer em menos de duas semanas e, o período de vida pode durar mais de um mês, mas em geral é de 15 a 30 dias. Quando não encontra recipientes apropriados, a fêmea do mosquito, em casos excepcionais, pode voar a grandes distâncias em busca de outros locais para depositar seus ovos. Nas habitações pode ser encontrado em paredes, móveis, peças de roupas penduradas e mosquiteiros (Brasil, MS 2005).

2.4 Patogenia do dengue

Os vírus dengue ao ser inoculado pela picada do mosquito fazem a primeira replicação em células musculares estriadas, lisas e fibroblastos bem como em linfonodos locais. Seguindo-se a esta multiplicação iniciam viremia disseminando-se para todo o organismo. Os vírus podem circular livres no plasma ou no interior de monócitos e macrófagos. Sabe-se que os vírus tem tropismo por estas células fagocitárias, as quais são os maiores sítios de replicação viral.

Os sintomas gerais como febre e mal estar aparecem após um período de incubação de 2 a 7 dias coincidindo com a viremia e relacionam-se com aumento das citocinas macrofágicas assim com a leucopenia e a discreta e transitória depressão medular. As mialgias são conseqüentes, em parte, à multiplicação viral no próprio tecido muscular, inclusive músculos oculomotores são acometidos sendo responsável por cefaléia retro orbitária que muitos pacientes apresentam. A febre do dengue, nas formas assintomática e clássica é auto limitada e o desaparecimento da doença coincide com o aparecimento de vigorosa resposta imune (Bhamapravati et al., 1967).

A patogênese da FHD não está totalmente esclarecida. Uma das hipóteses, afirma Rosen em 1977 e 1982 que a virulência poderia variar de uma cepa para outra, e que casos de choque podiam ser explicados como infecções excepcionais por cepas muito virulentas, tendo enfatizado apenas este fator, o que poderia explicar os casos graves durante a infecção primária.

Para Hammon em 1973, existia a possibilidade da coexistência de mais de um vírus, além do vírus dengue, cuja associação provocaria o aparecimento de casos graves. Este fato não foi comprovado em estudos posteriores (Lorono Pino et al., 1999).

A outra hipótese inferia que a associação entre a infecção por dengue e uma infecção parasitária preexistente com elevados níveis de IgE, era uma condição favorecedora de formas graves (Pavri, Sheikh e Ghosh, 1977), sem estudos para comprovar.

A hipótese mais aceita é a da infecção seqüencial, também conhecida como teoria do “*enhancement*”, ou exacerbação da resposta imune que preconiza uma associação entre infecções secundárias e o aparecimento de FHD/SCD (Halsted, 1998; Thein et al., 1997; McBride e Bielefeldt-Ohmann, 2000; Vaughn et al., 2000).

Kouri et al. em 1986, após estudar a epidemia de Cuba de 1981, propõe a hipótese integral, que reconhece o valor do critério de Rosen quanto à virulência da cepa, e o de Halsted, quanto à importância dos anticorpos preexistentes, porém seria necessário a coexistência de fatores epidemiológicos, virais e do hospedeiro.

Os fatores epidemiológicos seria população suscetível, densidade do vetor e intervalo de tempo entre duas infecções. Os virais seriam a seqüência dos vírus infectantes e alta circulação do vírus e a virulência da cepa circulante. Em relação ao hospedeiro a infecção secundária, idade do doente (crianças e idosos seriam mais acometidos de formas graves), etnia (negros seriam mais resistentes), doenças crônicas

preexistentes como asma brônquica, anemia falciforme, diabetes seriam fatores de risco individuais para as formas graves da doença (Kouri, Guzmán e Bravo, 1987).

O dengue hemorrágico tem como base fisiopatológica uma resposta imune anômala, denominada imunopatia dependente de anticorpos (ADA), envolvendo leucócitos, citocinas e imunocomplexos, causando aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial sem destruição do endotélio, com extravasamento de líquidos para o interstício, causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia. Conseqüente a estas manifestações surge hemoconcentração com redução da volemia, má perfusão tissular, hipóxia e acidose láctica. A hepatomegalia e derrames cavitários são achados comuns. Alguns sinais indicam a possibilidade da gravidade do quadro clínico e de evolução para dengue hemorrágico e ou síndrome de choque do dengue que são: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hipotensão postural e ou lipotímia, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes, sonolência e irritabilidade, diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia, aumento repentino do hematócrito, queda abrupta de plaquetas, desconforto respiratório. Tem sido documentadas apresentações clínicas pouco usuais de dengue grave que tem tido alta letalidade e seus sinais de extravasamento vascular. Estes pacientes podem apresentar encefalopatia, insuficiência hepática ou hepatite fulminante, miocardiopatia e hemorragia gastrointestinal severa ([http:// www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue), capturado em 28/09/2008).

2.5 Evolução das epidemias de Dengue no Brasil

A introdução do soro tipo DENV-1 na cidade de Nova Iguaçu em 1986, região metropolitana do Rio de Janeiro com incidência conhecida de 268,2 casos por cem mil habitantes, foi o fator que determinou a disseminação da doença para outras regiões do país como as capitais do nordeste (Fortaleza-CE, Recife-PE, Maceió-AL) e Ipujiara Bahia. Neste ano foram registrados 46.309 casos de dengue no Brasil.

Ocorreram além das epidemias registradas em 1986 e 1991 duas ondas epidêmicas com dois períodos de elevada transmissão em anos consecutivos que coincidem com a introdução do DENV-1 em 1986 no Rio de Janeiro e DENV-2 em 1990, sendo o sudeste do Brasil a região com maior número de casos neste período.

No período de 1994 a 1998 houve um importante incremento na incidência da doença pois em 1998 foram notificados mais de quinhentos mil casos, cerca de 49%

dos municípios já haviam sido atingidos pelos soros tipos DENV-1 e DENV-2 e o *Aedes aegypti* tinha se dispersado para mais de 50% dos municípios (2.910). Santa Catarina e Rio Grande do Sul eram os únicos estados sem casos autóctones. No Ceará na epidemia que ocorreu em 1994 a incidência atingida foi de 712 casos por cem mil habitantes e na Paraíba e Sergipe chegou a 1600 casos por cem mil habitantes. Em 1999 houve no país um decréscimo de casos da doença apesar de se observar expansão para a região norte, que no ano 2000 se destacou como a região de maior incidência.

Em dezembro de 2000 em Nova Iguaçu houve a introdução do DENV-3 causando uma grande epidemia na região metropolitana do Rio de Janeiro com registro em 2002 da maior incidência de 1735,2 casos por cem mil habitantes, assim configurou-se outra epidemia (a quarta) de dengue no país, demonstrando-se posteriormente uma rápida dispersão deste sorotipo para 22 unidades federadas em pouco mais de dois anos da introdução. O ano de 2001 foi epidêmico para todo o país com a expansão do DENV-3 não só para as capitais, mas também para muitas cidades do interior. A faixa etária de maior incidência observada foi nos maiores de 15 anos (Teixeira et al., 2001).

2.6. Dengue hemorrágico no Brasil

Os primeiros casos de dengue hemorrágico no Brasil foram registrados no Rio de Janeiro em 1990 após introdução do DENV-2. Devido o percentual de ocorrência de casos hemorrágicos ser reduzido correspondendo a apenas 0,05% do total de casos notificados, muitos estudiosos consideraram a hipótese de baixa virulência da cepa circulante, uma vez que muitas pessoas já estavam sensibilizados para dois soros tipos ou atribuíram o não diagnóstico dos casos hemorrágicos, ao rigor dos critérios de confirmação da OMS, adotados no Brasil. No período de 1990 a 1991, 50% (462) dos casos de FHD, foram registrados no Rio de Janeiro. Nos anos seguintes, Fortaleza-CE, registrou 112 casos em 1995. Após a introdução do DENV-3 aumentou a incidência e a expressão clínica se modificou com surgimento de maior número de formas graves com 2707 casos confirmados no país (Teixeira et al, 1999).

A letalidade média observada no país de FHD foi superior a 5.5%, considerada elevada, quando em países do Sudeste Asiático, a exemplo da Tailândia, vem sendo inferior a 1% (WHO, 1997). Devemos considerar regiões do país com letalidade muito mais elevada quando analisamos a estrutura, acesso e qualidade da

assistência ao paciente com dengue.

Em um estudo de revisão publicado no Informe Epidemiológico do SUS, em suas considerações finais os autores abordam que o padrão epidêmico com picos bienais observado no país resulta de uma circulação viral intensa nas cidades com densidade vetorial elevada, de populações suscetíveis para algum sorotipo ainda não introduzido ou reintroduzido. Continua relatando o risco potencial de epidemias pelo sorotipo DENV-4 além da hiperendemização já constatada em muitas regiões pelos outros três sorotipos circulantes, alertando para a ocorrência de maior número de casos graves e hemorrágicos, mesmo em situações não epidêmicas (Teixeira et al, 1999).

Siqueira descreve a epidemiologia do dengue no Brasil caracterizando o padrão da ocorrência de dengue clássico e dengue hemorrágico no período de 1981 a 2002, analisando incidência por região de 1986 a 2002, taxa de hospitalização, faixa etária dos casos de dengue clássico e dengue hemorrágico. Ele conclui que nestes vinte anos se evidencia dois períodos distintos epidemiologicamente: o de 1986 a 1993 e o outro de 1994 a 2002. Em 1981 foi confirmado laboratorialmente casos de dengue pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4 isolados em uma Área da região amazônica no estado de Roraima. Após cinco anos sem casos, ocorreu uma epidemia por DENV1 no Rio de Janeiro e outras grandes cidades de outras regiões com cerca de 100.000 casos em 1987 e 1991 associadas à introdução do sorotipo DENV2. O segundo período de 1994 a 2002 teve cerca de 2.826.948 casos notificados com uma incidência que variou de 37 a 454 casos por 100.000 habitantes, neste período foi observada maior incidência na estação chuvosa. Ele também observou em relação ao dengue hemorrágico que nos últimos cinco anos aproximadamente 50% dos casos ocorreram em adultos entre 20 a 40 anos e que no Estado do Amazonas já se observou que em 2001, 30,9% dos casos de FHD ocorreu em menores de 15anos e em 2003 este número foi de 28,8% (Siqueira et al, 2005).

Ao estudar a epidemia de dengue ocorrida em Ribeirão Preto do interior de São Paulo o autor relata que um total de 2.521 casos notificados, 12 foram confirmados como portadores de manifestações hemorrágicas com mais de 20 anos do sexo feminino. Dois destes casos evoluíram para óbito. Naquela ocasião o autor comenta as dificuldades para o diagnóstico de FHD (Pontes, 1994).

2.7 Aspectos históricos no Ceará

2.7.1 Dispersão do *Aedes aegypti*

Em 1984 este vetor foi reintroduzido pelas cidades de Aquiraz, Beberibe e Fortaleza (Lima, 1985) e apenas 6,8% dos municípios estavam infestados. Em 1988 já eram 71% e em 1992, 46%. Antes da grande epidemia de 1994, Fortaleza tinha 91% dos bairros infestados com índices de infestação superiores a 20% (FNS,1993). A rápida dispersão do vetor facilitou a rápida circulação viral para vários municípios onde foram registrados casos entre 1984 de 1992, fato este esperado.

2.7.2 Incidência de dengue no período de 1986 a 1993

A introdução do sorotipo DENV-1 no Ceará ocorreu provavelmente em agosto de 1986, produzindo uma epidemia com 4.419 casos notificados estendendo-se até maio de 1987. Ano em que foram registrados 22.519 casos e incidência de 378,93 por 100 000 habitantes. A doença então tornou-se endêmica com ocorrência de casos em todos os meses até setembro de 1989 quando eclodiu nova epidemia que persistiu até maio de 1991 com 26.560 casos notificados nestes três anos, e o pico de incidência de 231,7 casos por 100.000 habitantes em 1991 (SESA, 2008).

2.7.3. Epidemia de 1994

Com a introdução do DENV-2 em 1994 houve uma grande epidemia tendo sido observado o agravamento das formas clínicas e o aparecimento de casos de dengue hemorrágico, elevada letalidade foi também registrada e a faixa etária mais afetada foi a de maiores de 15 anos diferente do que ocorria em outros países (Cunha, 1994). Foram notificados 183 casos suspeitos de doença hemorrágica e a confirmação de 25 casos com 12 óbitos e uma letalidade de 48%.

2.7.4. Inquérito Soro epidemiológico

Vasconcelos et al.,1994 realizou em 1994 em Fortaleza após a maior epidemia de dengue registrada no Ceará causada pelo sorotipo DENV-2, um inquérito soro epidemiológico aleatório para avaliar e dimensionar a epidemia e a prevalência de dengue por distrito sanitário hoje denominados secretarias executivas regionais. Esta epidemia foi caracterizada como de respostas tipo secundária, houve 41% de casos

assintomáticos e 59% de infecções sintomáticas, não houve diferença quanto ao sexo, faixa etária e escolaridade, as pessoas com melhores condições socioeconômicas tiveram uma maior prevalências e os sintomas mais freqüentes foram febre, cefaléia, mialgias, exantema e gengivorragia ($p<0,005$).

Os dados deste inquérito estimaram que ocorreram 660.000 infecções e que o percentual de suscetíveis situava-se em torno de 56% da população que na época foi estimada em 840.000 habitantes, sugerindo que as ações de controle deveriam ser intensificadas e realizadas de forma ininterrupta.

3. JUSTIFICATIVA

Atualmente pesquisadores e autoridades sanitárias conscientes da gravidade da situação epidemiológica da dengue em muitas regiões do país têm reconhecido alguns dos aspectos considerados importantes para o desenvolvimento das formas graves desta doença. Como exemplo citamos a manutenção de elevados índices de infestação vetorial, população de muitas localidades ou regiões com anticorpos contra um ou mais sorotipo do vírus do dengue, resultante de imunidade por infecções anteriores e a circulação simultânea de três sorotipos (Torres, 2005).

No Brasil os primeiros casos de febre hemorrágica do dengue (FHD) foram registrados a partir da década de 90. Em 2001 e 2002, após a introdução do soro tipo DENV-3, houve o recrudescimento da tendência de crescimento da curva de incidência. Estas epidemias cursaram com muitos casos hemorrágicos, principalmente no Rio de Janeiro (Teixeira et al,1999). A faixa etária mais acometida no Sudeste Asiático, em Cuba e Venezuela, é predominantemente criança, menores de 15 anos, diferente do Brasil, onde a maior frequência das formas graves tem sido em adultos jovens ou adolescentes (Cunha et al., 1995).

No Ceará os primeiros casos de dengue hemorrágica foram notificados no ano de 1994, quando foi detectada a introdução do sorotipo DENV-2. Neste ano foram confirmados 25 casos de FHD com letalidade de 48% (Cunha et al, 1995). Houve um silêncio epidemiológico na notificação de casos hemorrágicos e a partir de 1998 tem se registrado casos de FHD em todos os anos e de forma crescente. No período de 1994 a 2006 destaca-se o ano de 2003 no qual houve registro de 291 casos confirmados de FHD dos quais 20 evoluíram para óbito (letalidade 6,8%) e o ano de 2005 apesar de um menor número de casos confirmados (199 casos), 24 destes evoluíram com óbito (letalidade 12%). Destaca-se ainda um percentual de cerca de 50% de casos que foi possível fazer diagnóstico por não atender todos os critérios de FHD segundo a OMD, classificados como dengue com complicação cuja letalidade em alguns anos foi maior do que os casos classificados como FHD (SESA, 2006).

No Ceará a proporção de casos de dengue grave e hemorrágico em relação aos casos de dengue clássico aumenta a cada ano, passando de 1 caso FHD para 3.252 de DC em 1999 para 1 caso de FHD para 147 casos de DC em 2006 (SESA, 2006). É importante ressaltar um número crescente a cada ano de dengue com complicação, classificação esta, muitas vezes decorrente de informações deficientes dos casos para os

quais também foi registrada uma letalidade elevada.

Outro aspecto importante que vem chamando a atenção se deve ao fato de que a cada ano são confirmados casos graves em adultos jovens e crianças no Brasil (Siqueira et al, 2005). Isto sugere mudança no perfil epidemiológico da FHD, o que vem sendo observado também no Ceará, sendo necessário um estudo com base científica para uma análise epidemiológica mais aprofundada.

A letalidade por FHD no Brasil é ainda considerada elevada com uma média em torno de 4.6% mesmo em regiões onde a oferta de serviços de saúde é considerada boa, porém maiores em regiões menos favorecidas como Ceará com 48% em 1994 e Rio Grande do Norte com 28% em 1997 (Cunha et al., 1997).

Neste sentido torna-se importante desenvolver estudos no intuito de conhecer melhor as características clínicas e epidemiológicas dos casos de dengue que evoluíram para forma grave, levando em consideração a assistência dispensada ao pacientes com dengue no Estado do Ceará, buscando identificar fatores clínicos e sociais que contribuíram na evolução para cura ou óbito dos indivíduos.

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

Analisar as características clínicas e epidemiológicas dos casos confirmados de dengue hemorrágico buscando a associação com aspectos do atendimento a esta população no Estado do Ceará entre 1994 e 2006.

4.2. ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos confirmados de dengue hemorrágica no Estado do Ceará.
- Descrever a distribuição espacial dos casos hemorrágicos confirmados por município do Estado do Ceará.
- Comparar a letalidade dos casos confirmados em hospitais públicos e privados.
- Comparar a letalidade dos casos confirmados na capital e municípios do interior.
- Relacionar sinais e sintomas e resultados laboratoriais à ocorrência de casos graves e óbitos por dengue hemorrágico.
- Relacionar o período do início dos sintomas, data da internação com a evolução do caso.
- Comparar a letalidade por sexo, idade, escolaridade dos casos confirmados de dengue hemorrágico.

5. MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo descritivo-analítico, com base em dados secundários do Estado do Ceará (184 municípios), no qual foram analisadas características clínicas e epidemiológicas dos casos de dengue hemorrágico. A população do estudo foi composta de todos os casos confirmados como dengue hemorrágica pela Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, utilizando os critérios de confirmação recomendados pela OMS.

Foram estudados 868 casos com início de sintomas de 1º de Janeiro de 1994 a 31 de dezembro de 2006, que atenderam aos critérios abaixo:

- Febre ou história recente de febre de 7 dias ou menos.
- Tendências hemorrágicas evidenciadas por pelo menos uma das seguintes manifestações: prova do laço positiva, petéquias, equimoses, púrpura.
- Confirmação laboratorial: Sorologia ou isolamento viral ou PCR ou imunohistoquímica positiva para dengue, com ou sem histopatologia compatível.
- Trombocitopenia (plaquetas abaixo de 100.000 por mm³).

Extravasamento plasmático devido a um aumento da permeabilidade capilar, manifestado por: Hematócrito 20% maior sobre o basal na admissão ou queda do hematócrito em 20% após o tratamento, ou derrame pleural, ascite, e hipoproteïnemia (albumina abaixo de 3mg/dl). Para este estudo também foram considerados percentuais de hemoconcentração igual ou maior do que 10% conforme orientação do Ministério da Saúde.

Segundo a OMS a classificação de gravidade dos casos de FHD é subdividida em:

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

Para melhor evidenciar a tendência no comportamento dos casos de FHD

segundo a idade, optamos por incluir na análise os dados referentes a idade do período de 1994 a agosto de 2008. As informações utilizadas foram constituídas a partir dos dados informados à Secretaria de Saúde do Estado. Informações complementares foram obtidas a partir de prontuários, do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), laudos de necropsias do serviço de verificação de óbitos (SVO) e resultados de exames de laboratórios públicos e privados.

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

Variáveis individuais:

- Sociodemográficas: sexo, idade em anos e agrupadas em faixa etária, ocupação, zona de residência (urbana ou rural), ocupação, escolaridade, distribuição por município.
- Clínicos: sinais e sintomas, evolução para cura ou óbito, classificação do caso em FHD graus I, II, III, IV (critérios da OMS).
- Laboratoriais: específicos (sorologia com IgM positiva, isolamento do vírus dengue, PCR em soro ou tecidos positivo para dengue e imunohistoquímica positiva para dengue em tecidos de necropsia).
- Inespecíficos (hematócrito, contagem de plaquetas, albumina).

Variáveis Contextuais:

- Local de provável infecção (município), data do início dos sintomas, data da notificação, data da internação, data do óbito, tipo de hospital (público, filantrópico ou particular), intervalo entre o início dos sintomas e a reidratação.

As análises foram realizadas utilizando os programas TerraView, Epi-Info 6.0 e Stata. Calculou-se os percentuais de cada variável. Foram realizadas análises bivariadas com algumas variáveis de interesse utilizando testes de hipóteses do Qui-quadrado e exato de Fisher, adotando-se o valor de $p < 0,05$ como nível de significância. As medianas das variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste de Kruskal Wallis.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Neste estudo foram utilizados dados secundários. Mesmo assim foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública-FIOCRUZ, sendo aprovada pelo parecer de número 226/07, no dia 13/02/2008.

7. RESULTADOS

No período de 1994 a 2006 foram registrados 203.022 casos de dengue clássico (DC) no Ceará. No ano de 1994 ocorreu uma grande epidemia, devido ao sorotipo DENV-2, com 47.789 casos correspondendo a 23,5% do total e uma incidência de 732 casos por 100.000 habitantes. A circulação simultânea dos sorotipos DENV-1 e DENV-2 foi confirmada pelo isolamento viral. Uma nova epidemia ocorreu em 2001 com 34.390 casos (14%) e incidência de 455 por 100.000 habitantes e depois em 2006 com 25.569 casos (11%) e incidência de 305 por 100.000 habitantes.

Estes casos foram confirmados em uma média anual de 78 municípios, variando de 1 a 165. O ano de 2003 com 165 (90%) foi o que apresentou o maior número de municípios com registros de casos de dengue.

Os primeiros casos de FHD confirmados ocorreram em 1994, totalizando 25 correspondendo a 1,61% do total de casos de todos os tipos de dengue registrados no Estado. Foram transcorridos três anos sem confirmação de casos de FHD 1995, 1996 e 1997. Contudo, nos anos de 1998, 1999, 2000 foram confirmados 4 (0,26%), 3 (0,19%) e 4 (0,26%) casos respectivamente. A partir de 1998 em todos os anos, houve registro de casos hemorrágicos. Observamos também que excetuando a epidemia de 1994, houve aumento da proporção de casos hemorrágicos em relação ao dengue clássico, passando de 0,22% em 2001 para 0,67% em 2006, mesmo nos anos em que ocorreu menor número de dengue clássico.

No ano de 2003 foram confirmados 292 casos hemorrágicos. Em 2005 confirmou-se 199 (12,79%) casos e em 2006, 173 (11,12%) somando no período de 1994 a 2006 868 casos. O ano de 1999 foi o de menor ocorrência de casos (0,19%) (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência, percentual, óbitos, letalidade dos casos confirmados de dengue hemorrágico (FHD) e proporção em relação ao dengue clássico (DC), Ceará, 1994 a 2006.

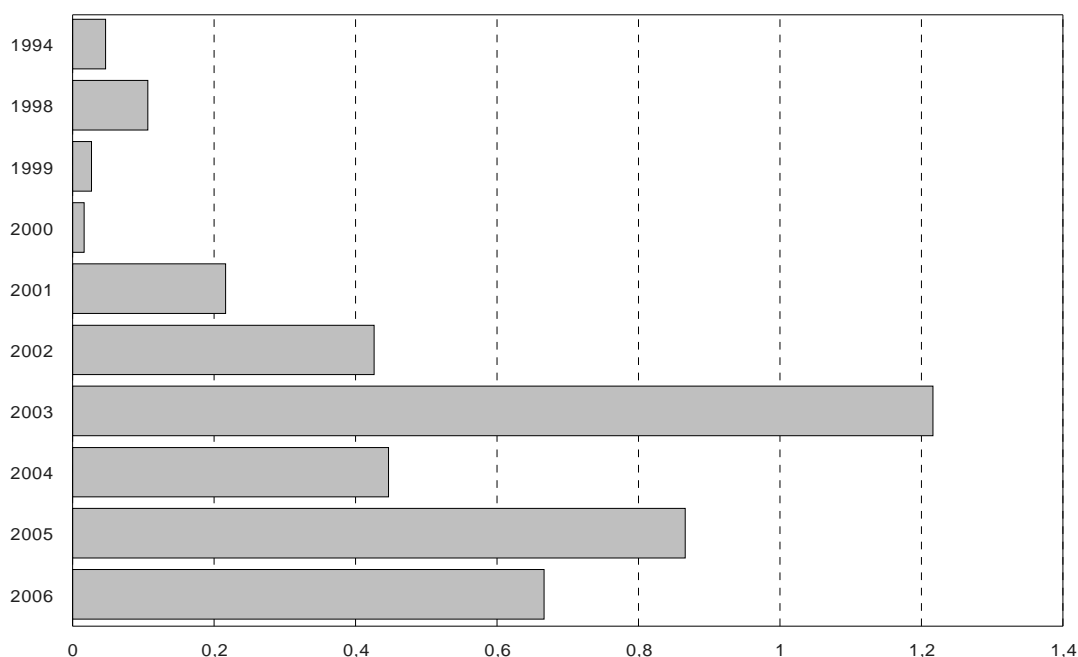
Ano	Municípios com FHD	N. de casos	%	proporção FHD/DC*	N. de óbitos	Letalidade %
1994	3	25	2,88	0,05	12	48,0
1998	1	4	0,46	0,11	-	-
1999	1	3	0,34	0,03	-	-
2000	2	4	0,46	0,02	3	75,0
2001	15	82	9,45	0,22	8	10,2
2002	14	72	8,29	0,43	9	12,6
2003	36	292	33,64	1,22	20	6,8
2004	5	14	1,61	0,45	1	7,1
2005	30	199	22,93	0,87	24	12,0
2006	29	173	19,93	0,67	15	8,7
Total	-	868	100,00	0,42	92	10,7

* FHD – febre hemorrágica do dengue; DC – dengue clássico.

A letalidade para todos os casos de FHD registrados no período estudado foi de 10,7% com 92 óbitos. Apresentou oscilações de 6,8% (20/292) em 2003 para 75% (3/4) em 2000 e em 2006 foi de 8,7% (15/173).

A análise dos dados evidenciou que em 1994 foram confirmados 1.911 casos de dengue clássico para cada caso hemorrágico (0,05%) e em 2006 essa proporção foi de 147 casos (0,67%), cerca de treze vezes maior (Figura 1).

Figura 1. Proporção de casos de dengue hemorrágico em relação aos casos de dengue clássico, Ceará, 1994 a 2006.



No período de 1994 a 1998, quatro municípios haviam confirmado casos de FHD, sendo 3 com registro de 1 a 10 casos e 1 município com registro de 20 a 30 casos. Em 1999 e 2000 permaneceu um pequeno número de municípios com confirmação de FHD, sendo 3 com registros de 1 a 10 casos. Nos anos de 2001 e 2002 houve um incremento do número de municípios passando para 21 com confirmação de 1 a 10 casos, 1 com 10 a 20 casos e 1 com 30 a 150 casos. Em 2003 e 2004 foram registrados 31 municípios com 1 a 10 casos, 4 com 10 a 20 casos, 1 município com 20 a 30 casos e 1 município com 30 a 180 casos. Nos anos de 2005 e 2006 observamos 42 municípios com 1 a 10 casos, 3 municípios com 10 a 20 casos, 1 com 30 a 250 casos e 1 município com 400 a 600 casos. Até 2006 havia sido registrado casos de FHD em 68 municípios o que corresponde a 40,0% do total de municípios do Estado (Figura 1. a,f).

O município de Fortaleza contribuiu com 556 (64,0 %) do total de casos de FHD confirmados. Os casos restantes são procedentes dos municípios do interior com destaque para Caucaia com 40 casos (4,6%), Russas com 32 casos (3,7%), Maracanaú com 26 casos (3,0%), Juazeiro do Norte com 22 casos (2,5%), Crateús com 18 casos (2,1%) e Crato com 17 casos (2,0%). Os outros municípios apresentaram entre 1 e 10 casos em todo o período (Figura1).

Ainda no município de Fortaleza observa-se um aumento do número de casos

hemorrágicos ao longo dos anos, sugerindo um agravamento da situação epidemiológica. No período de 1994 a 1998 apresentou entre 20 a 30 casos, e em 2005 e 2006 registrou entre 30 e 250 casos (Figura 1).

Figura 1. Distribuição geográfica dos casos de FHD no Estado do Ceará, 1994 a 2006 (a).

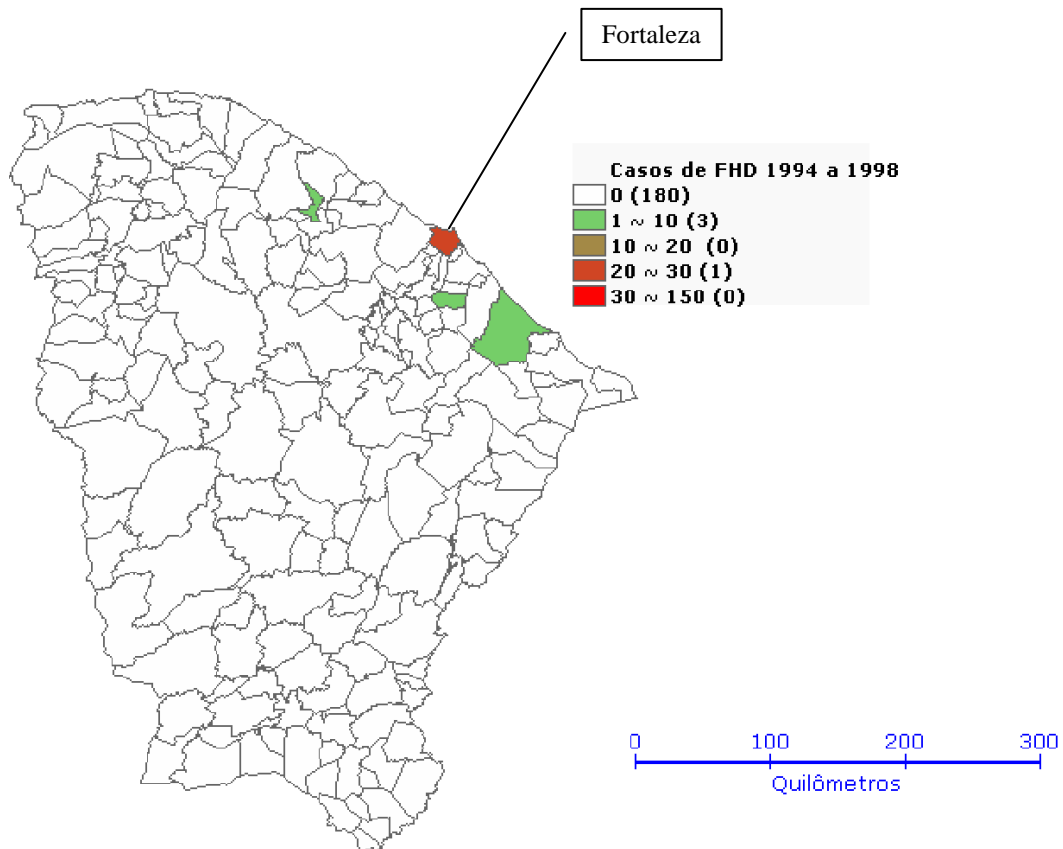


Figura 1. Distribuição geográfica dos casos de FHD no Estado do Ceará, 1994 a 2006 (b,c).

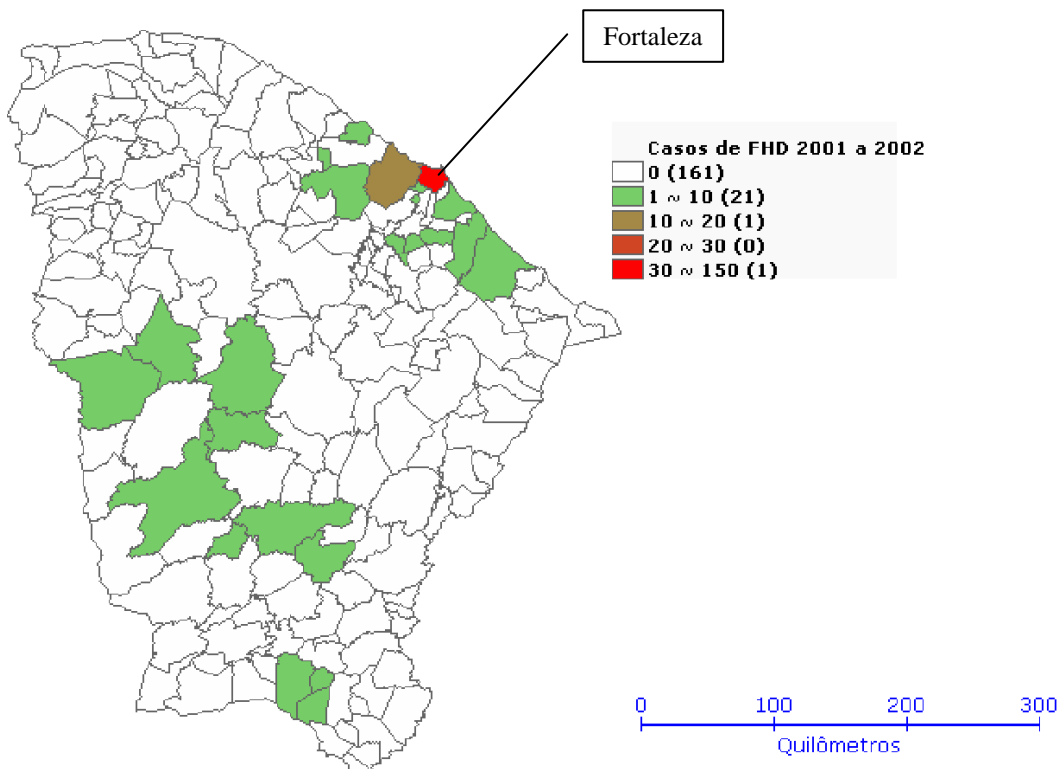
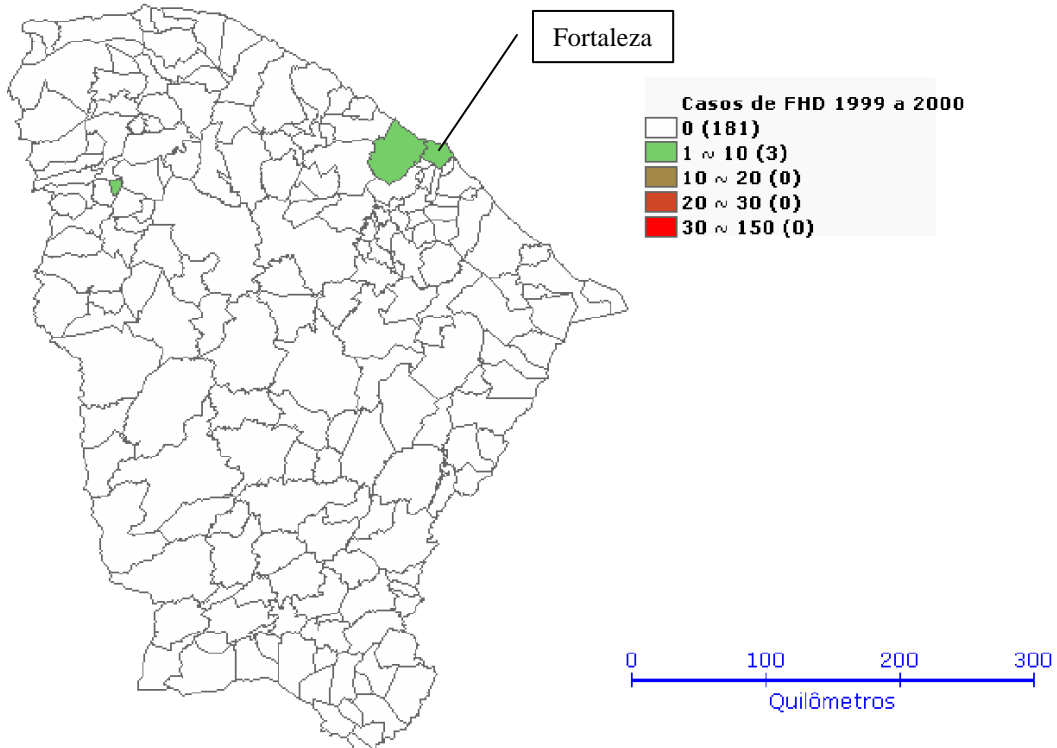


Figura 1. Distribuição geográfica dos casos de FHD no Estado do Ceará, 1994 a 2006 (d,e).

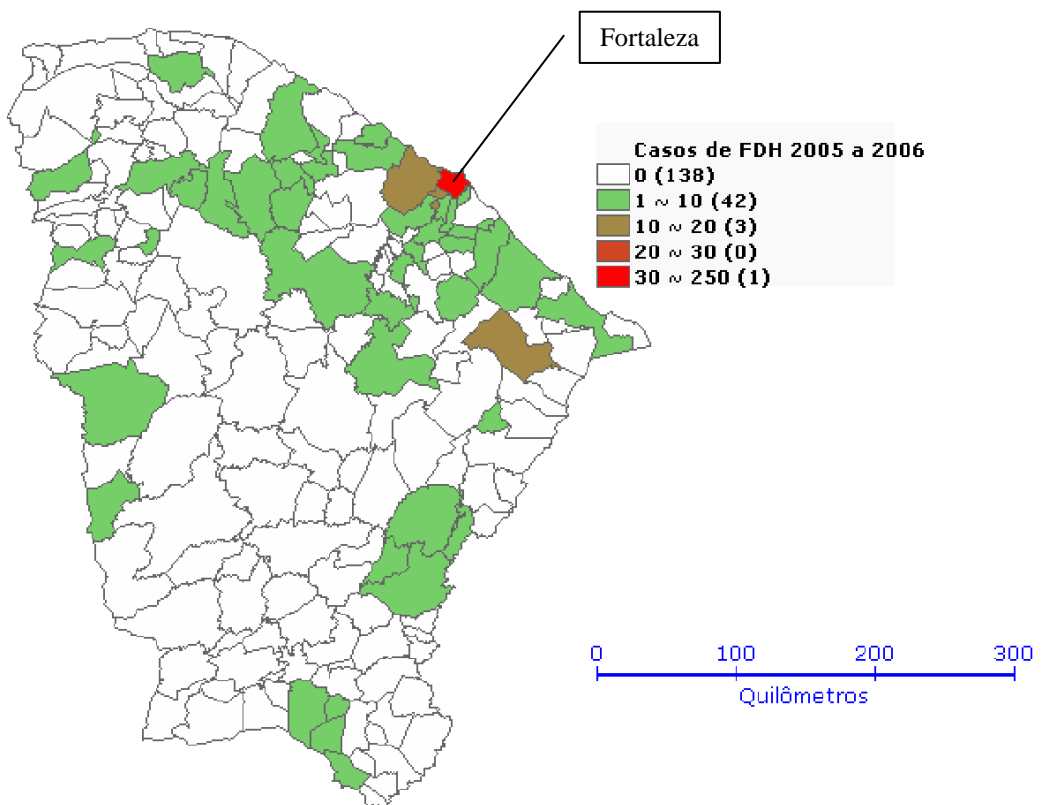
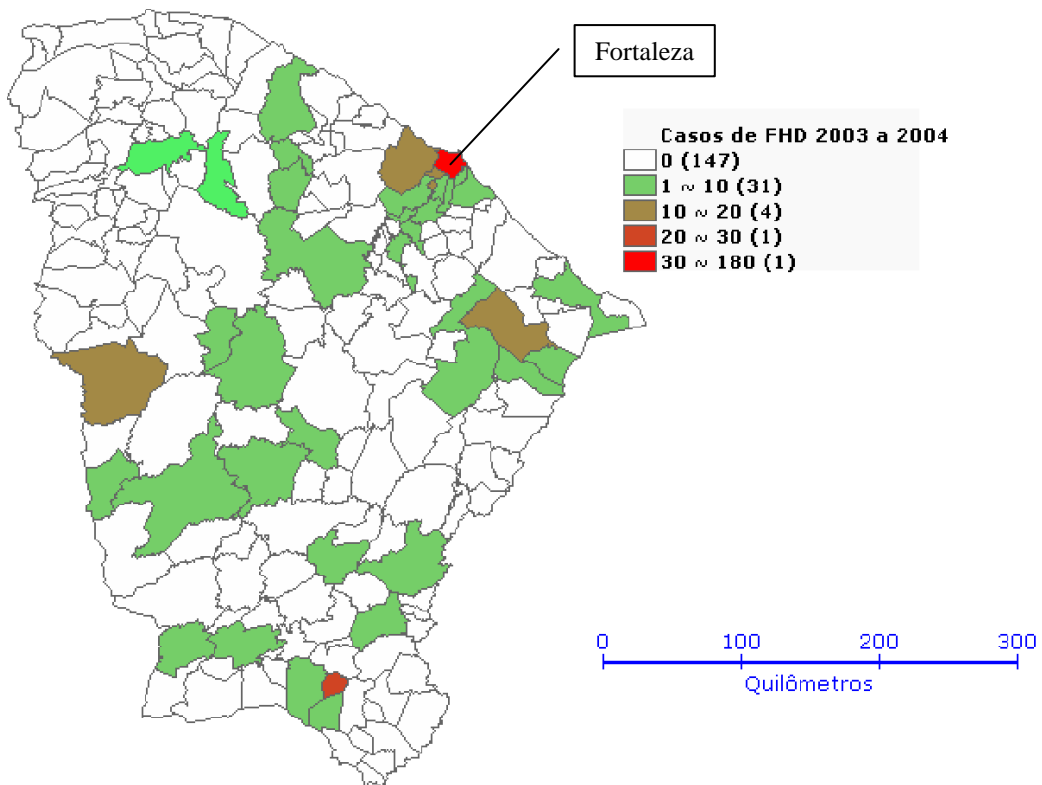
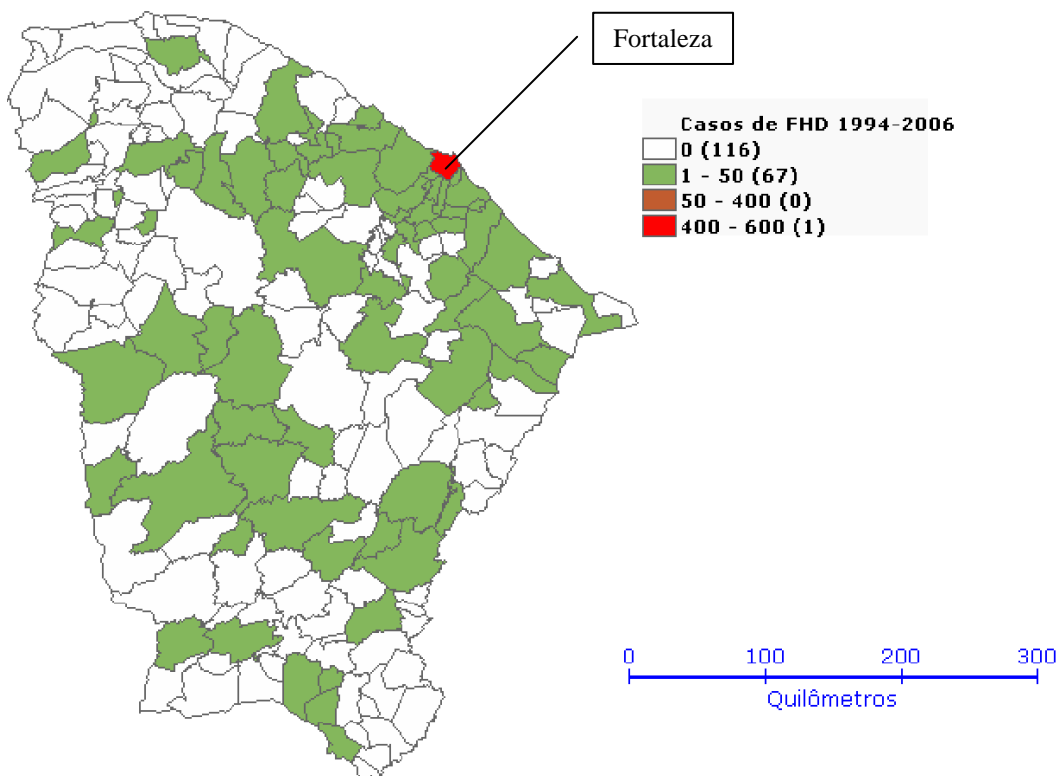
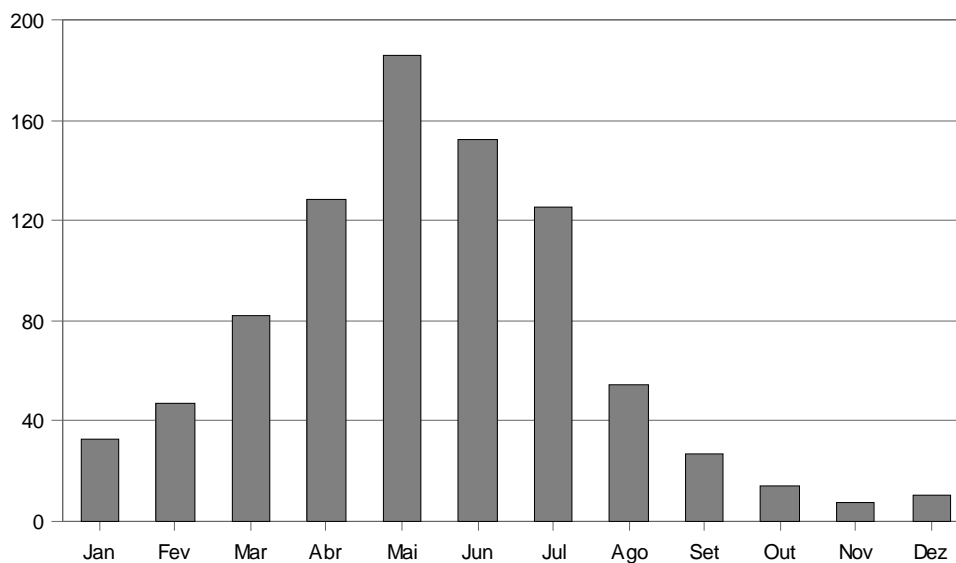


Figura 1. Distribuição geográfica dos casos de FHD no Estado do Ceará, 1994 a 2006 (f).



A distribuição mensal dos casos de FHD no período de 2001 a 2006 revela que os meses de março a julho foram os que concentraram mais casos de FHD (68,3%) com destaque maior para o mês de maio, acompanhando a curva sazonal de dengue clássico (Figura 2).

Figura 2. Distribuição mensal dos casos confirmados de FHD no Ceará, 1994 a 2006.



A maioria dos casos de FHD do estado (96,5%) são procedentes de zona urbana sendo que o sexo feminino foi o mais acometido com 513 casos (59,1%). Os casos no sexo masculino representaram 40,9% ou 355 casos e a razão homem-mulher foi de 0,68:1.

Observa-se que no ano de 1994, 76% dos casos confirmados de FHD eram de pacientes de acima de 19 anos, 20% de 13 a 18 anos e 4% entre 1 e 12 anos, demonstrando uma predominância de adultos. Nos três anos seguintes não houve registro de casos. Estas maiores proporções em adultos mantiveram-se até o ano 2000.

A partir de 2001 observa-se um aumento gradativo no percentual de casos em crianças e adolescentes com um percentual em 2006 de 13,29% nas faixas etárias de 1 a 12 anos (crianças) e 13 a 18 anos (adolescentes) (Tabela 2, figura 3).

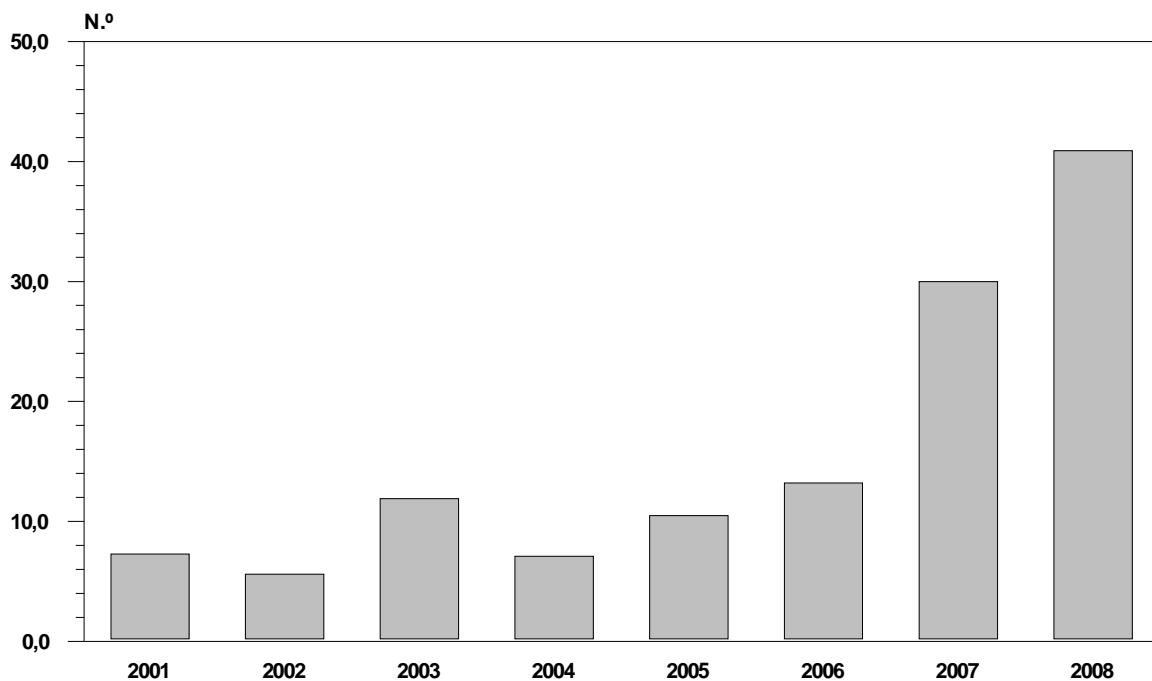
Para melhor evidenciar a tendência no comportamento dos casos hemorrágicos segundo a idade, optamos por incluir na análise os dados referentes a idade dos anos de 2007 e 2008. Os percentuais encontrados foram em 2007 de 30,00% e 11,79% para as faixas etárias de 1 a 12 e 13 a 18 anos respectivamente e em 2008 de 40,93% e 10,05% para as mesmas faixas etárias. Foi evidenciado um aumento percentual na faixa etária de 1 a 12 anos, quando comparada com a faixa etária de 13 a 18 anos, com diferença estatisticamente significativa ($\chi^2= 256,13$ e $p= 0,000$) (Tabela 2, Figura 3).

Tabela 2. Proporção de casos confirmados de FHD em crianças e adolescentes e adultos, Ceará, no período de 1994 a 2008.

Ano	Total	Idade(Anos)		
		1 a 12 [‡]	13 a 18	19 a 94
1994	25	4,00	20,00	76,00
1998	4	0,00	25,00	75,00
1999	3	0,00	0,00	100,00
2000	4	25,00	25,00	50,00
2001	82	7,32	9,76	82,93
2002	72	5,56	5,56	88,89
2003	292	11,99	16,10	71,92
2004	14	7,14	7,14	85,71
2005	199	10,55	17,59	71,86
2006	173	13,29	13,29	73,41
2007	280	30,00	11,79	58,21
2008	408	40,93	10,05	49,02

[‡]Teste de Tendência no Período 2001 a 2008: $\chi^2=256,13$ $p=0,00$.

Figura 3. Proporção de casos de dengue hemorrágico, em indivíduos com 12 anos ou menos, no estado do Ceará, 2001 a 2008*.



Teste de tendência: $\chi^2 = 256,13$ $p = 0,00$

*Dados parciais

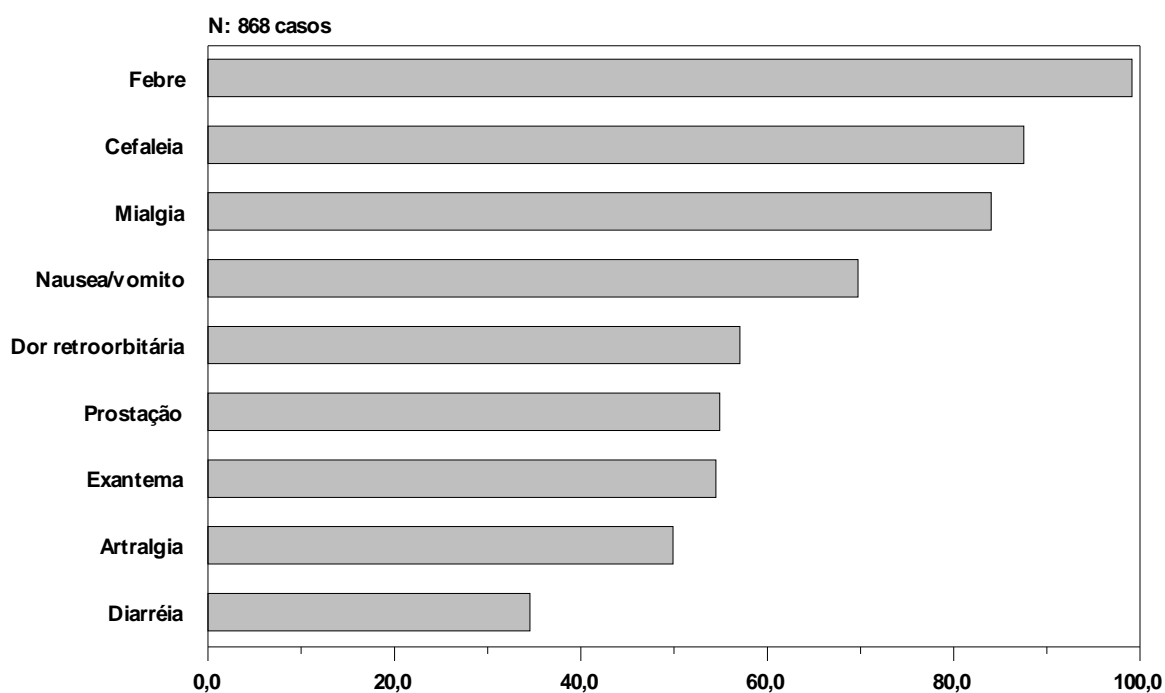
No período estudado a ocupação mais frequente com 199 ocorrências (22,9%) foi estudante, seguida de trabalhadoras do lar com 137 (15,8%), depois aposentado com 47 (5,4%), comerciante com 24 (2,8%) e professor com 20 (2,3%). Os menores contribuíram com 35 (4,0%). A variável ocupação não foi preenchida em apenas 23,2% dos casos.

Os sinais e sintomas gerais observados no quadro clínico inicial de dengue foram por ordem decrescente de frequência: febre (99,42%); cefaléia (87,79%); mialgia (84,32%); náuseas e vômitos (70,00%); dor retro orbitária (57,34%); prostração (55,18%); exantema (54,78%); artralgia (50,17%); diarreia (34,80%) (Tabela 3, Figura 4).

Tabela 3. Frequência de sinais e sintomas em pacientes com dengue hemorrágico, confirmados no estado do Ceará, no período de 1994 a 2006.

Sinais e Sintomas	Pacientes Observados	Pacientes com sinal ou sintoma	
		N	%
Febre	863	858	99,42
Prova do laço positiva	456	317	69,52
Cefaléia	860	755	87,79
Exantema	856	469	54,78
Dor retro-orbitária	858	492	57,34
Prostração	859	474	55,18
Mialgia	861	726	84,32
Náuseas/vômitos	858	601	70,00
Artralgia	859	431	50,17
Diarréia	859	299	34,80
Epistaxe	860	146	16,90
Petéquias	859	344	40,00
Gengivorragia	859	161	18,74
Metrorragia	857	95	11,08
Hematúria	857	51	5,95
Sangramento gastrointestinal	860	149	17,32
Ascite	857	61	7,11
Derrame pleural	855	63	7,36
Derrame pericárdico	856	17	1,98
Dor abdominal	860	416	48,30
Hepatomegalia	860	64	7,44
Miocardite	855	19	2,22
Hipotensão	862	280	32,48
Choque	865	115	13,29
Manifestações neurológicas	859	46	5,35
Insuficiência hepática	855	27	3,15

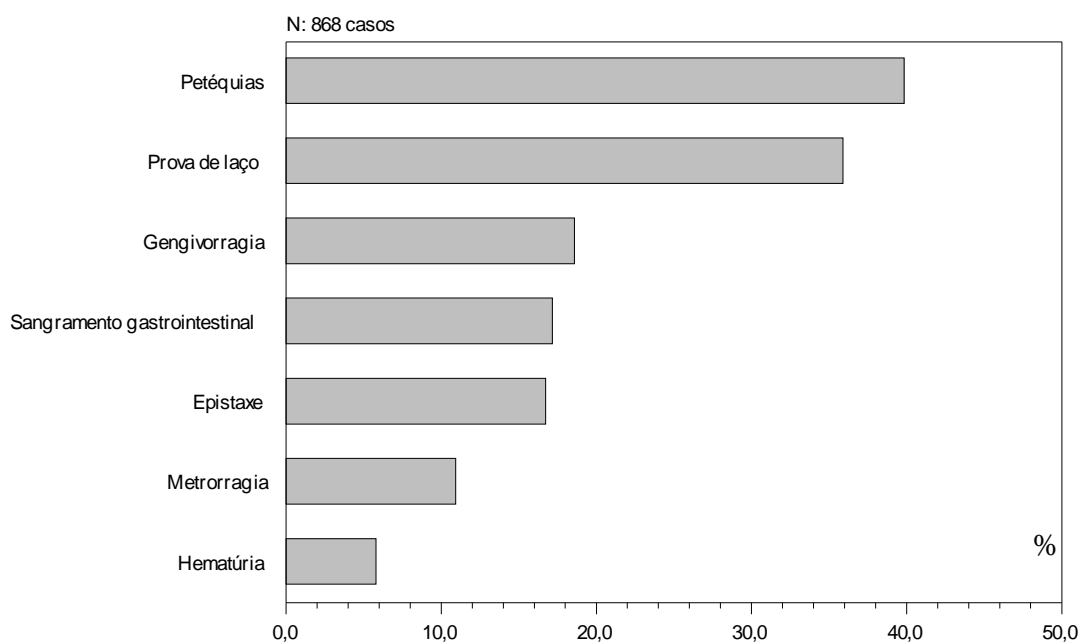
Figura 4. Prevalência dos sinais e sintomas gerais dos pacientes com dengue hemorrágico, Ceará, 1994 a 2006.



A febre teve uma duração de até 7 dias em 86,4% dos casos, em 10,3% tem informação da duração da febre de 8 a 10 dias e 1,8% de 11 a 15 dias. A informação foi ignorada em 1,5% dos casos.

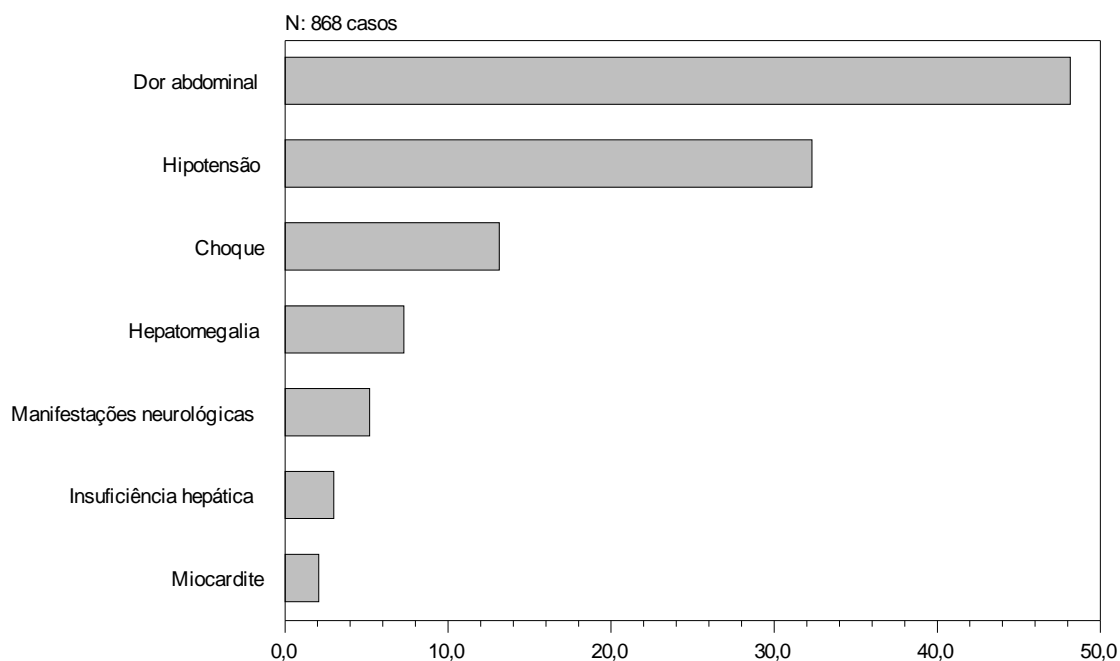
As manifestações hemorrágicas espontâneas mais frequentes em ordem decrescente foram petéquias (40,00%), gengivorragia (18,74%), sangramento gastrointestinal (17,32%), epistaxe (16,90%), metrorragia (11,08%), hematúria (5,95%). A manifestação hemorrágica provocada (prova do laço) foi realizada em 456 (52,5%) pacientes, destes foi positiva em 69,52% e negativa em 30,48%. Esta não foi realizada em 412 (47,4%) (Figura 5).

Figura 5. Manifestações hemorrágicas dos pacientes com dengue hemorrágico, Ceará, 1994 a 2006



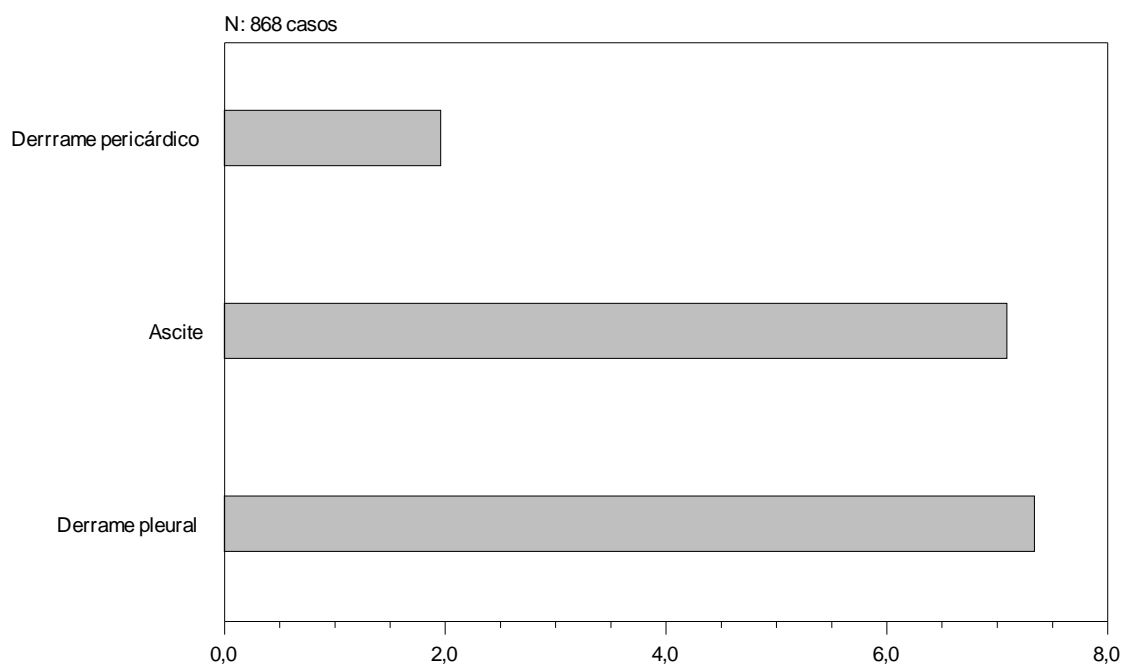
Os sinais de alerta ou gravidade observados por ordem de frequência de casos foram: dor abdominal (48,30%), hipotensão arterial postural (32,48%), choque (13,29%), hepatomegalia dolorosa (7,44%), manifestações neurológicas (5,35%) e miocardite (2,22%)(Gráfico 6).

Figura 6. Prevalência dos principais sinais de alerta e/ou gravidade nos casos de dengue hemorrágico, Ceará, 1994 a 2006.



Entre os 93 pacientes que apresentaram derrames cavitários, 63 tiveram derrame pleural (7,36%), 61 ascite (7,11%) e 17 derrame pericárdico (1,98%). Mais de um tipo de derrame cavitário foi observado em 48 casos.

Figura 7. Prevalência dos derrames cavitários nos pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006.



Foram internados 98,6% dos casos. Destes 52,3% em hospitais públicos, 42,0% em hospitais privados e 5,7% em hospitais filantrópicos.

Os casos foram classificados de acordo com a gravidade como grau I (22,5%), 58,9% como grau II, 5,9% como grau III e 9,7% como grau IV. Não foi possível realizar a classificação em 3,1% dos casos.

Todos os casos tiveram o diagnóstico específico para dengue confirmados por sorologia (IgM) ou PCR ou isolamento viral ou imunohistoquímica (nos casos que evoluíram com óbito e que realizaram necropsia).

As análises das frequências de sinais e sintomas segundo o sexo não evidenciaram diferenças significativas no quadro clínico. O único sintoma que teve uma maior prevalência nas mulheres foi a presença de náuseas e vômitos com 74,02%, enquanto que nos homens este percentual foi de 64,29 %, diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) e derrame pleural com 8,88% nas mulheres enquanto nos homens

foi de 5,17% (p=0,042) (tabela 4).

Tabela 4. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com dengue hemorrágico segundo sexo, Ceará, 1994 a 2006.

Sinais e Sintomas	Proporção de pacientes que apresentou o sinal ou sintoma		Valor-p
	Masculino 355(%)	Feminino 513(%)	
Febre	98,59	100,00	0,011
Prova do laço positiva	70,16	69,06	0,801
Cefaléia	86,00	89,02	0,184
Exantema	51,72	56,89	0,136
Dor retro-orbitária	56,73	57,76	0,765
Prostração	56,57	54,22	0,497
Mialgia	84,33	84,31	0,995
Náuseas/Vômitos	64,29	74,02	0,002
Artralgia	51,14	49,51	0,638
Diarréia	36,57	33,60	0,368
Epistaxe	17,05	16,93	0,964
Petéquias	40,06	40,04	0,996
Gengivorragia	17,33	19,72	0,377
Metrorragia	1,42	17,82	0,000
Hematúria	7,71	4,73	0,070
Sangramento gastrointestinal	19,60	15,75	0,142
Ascite	6,88	7,28	0,820
Derrame pleural	5,17	8,88	0,042
Derrame pericárdico	1,44	3,36	0,340
Dor abdominal	47,16	49,21	0,553
Hepatomegalia	6,55	8,06	0,409
Miocardite	2,01	2,37	0,721
Hipotensão	32,19	32,68	0,881
Choque	13,88	12,89	0,673
Manifestações neurológicas	6,00	4,91	0,486
Insuficiência hepática	3,44	2,96	0,697

O quadro clínico quando analisado segundo a idade apresenta alguns sintomas ou sinais mais prevalentes. Na faixa etária de 1 a 12 anos a presença de petéquias (56,18%) foi maior comparado com a faixa de 19 a 93 (37,56%), e esta diferença foi significativa ($p= 0,003$). Nos adolescentes (13 a 18 anos) observa-se que os sintomas prostração (61,48%), epistaxe (27,42%) e petéquias (41,46%) foram mais prevalentes do que nos adultos (19 a 93 anos) estes dois últimos com valor p de 0,003. Apenas mialgia ocorreu mais nos adultos (87,04%) enquanto nas crianças foi de 65,56% ($p=0,000$) (tabela 5).

Tabela 5. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com dengue hemorrágico, segundo a idade, Ceará, 1994 a 2006.

Sinais e sintomas	Proporção de pacientes que			Valor-p
	apresentaram sinal ou sintoma			
	1 a 12*	13 a 18*	19 a 93*	
Febre	98,91	99,20	99,54	0,370
Prova do laço positiva	75,56	77,27	67,25	0,175
Cefaléia	77,53	91,13	88,56	0,006
Exantema	52,22	61,48	53,88	0,265
Dor retro-orbitária	49,44	58,54	58,20	0,281
Prostração	59,34	61,48	53,41	0,181
Mialgia	65,56	83,74	87,04	0,000
Náuseas/vômitos	68,89	77,24	68,84	0,171
Artralgia	36,67	47,97	52,48	0,017
Diarréia	28,57	28,46	36,90	0,082
Epistaxe	17,98	27,42	14,84	0,003
Petéquias	56,18	41,46	37,56	0,003
Gengivorragia	10,11	16,94	20,28	0,060
Metrorragia	2,25	10,57	12,40	0,016
Hematúria	4,49	5,65	6,21	0,804
Sangramento gastrointestinal	16,85	17,74	17,31	0,986
Ascite	7,87	7,32	6,98	0,950
Derrame pleural	8,99	7,38	7,14	0,823
Derrame pericárdico	0,00	0,82	2,48	0,300
Dor abdominal	55,06	48,39	47,45	0,404
Hepatomegalia	13,48	6,50	6,79	0,072
Miocardite	0,00	4,10	2,17	0,151
Hipotensão	25,84	37,90	32,36	0,178
Choque	13,33	12,10	13,52	0,913
Manifestações neurológicas	3,41	6,56	5,39	0,636
Insuficiência hepática	1,15	4,07	3,26	0,499

* Faixa etária de 1 a 12 anos (N=92); 13 a 18 anos (N=125) e de 19 a 93 (N=651).

Os pacientes com escolaridade de até 3 anos de estudo apresentaram maior

prevalência de sangramento gastrointestinal (27,9%) do que os com 12 ou mais anos de escolaridade (6,90%), $p=0,000$. Não foi evidenciada nenhuma outra diferença relacionada ao quadro clínico e escolaridade. Febre, derrame pericárdico e insuficiência hepática não mostraram associação com a escolaridade (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com dengue hemorrágico, segundo a escolaridade em anos. Ceará, 1994 a 2006.

Sinais e sintomas	Proporção de pacientes que			Valor-p
	apresentaram sinal ou sintoma			
	0 a 3	4 a 11	>ou= 12	
	anos*	anos*	anos*	
Febre	100,00	99,16	99,14	1,000
Prova do laço positiva	68,97	76,15	63,16	0,132
Cefaléia	84,21	90,00	91,38	0,168
Exantema	50,88	60,50	66,96	0,043
Dor retro-orbitária	63,16	63,33	61,21	0,923
Prostração	48,25	61,51	66,67	0,012
Mialgia	83,33	88,33	87,18	0,426
Náuseas/vômitos	65,79	73,75	70,69	0,302
Artralgia	47,37	52,50	61,21	0,101
Diarréia	36,84	32,92	41,88	0,250
Epistaxe	18,42	17,92	14,66	0,694
Petéquias	37,72	40,42	40,52	0,874
Gengivorragia	16,67	16,25	14,66	0,903
Metrorragia	10,53	15,00	9,48	0,255
Hematúria	7,89	5,04	4,31	0,438
Sangramento gastrointestinal	27,19	14,52	6,90	0,000
Ascite	12,28	7,11	4,27	0,066
Derrame pleural	8,77	6,30	6,84	0,695
Derrame pericárdico	0,88	1,68	0,85	1,000
Dor abdominal	52,63	49,37	41,88	0,235
Hepatomegalia	9,65	7,11	6,84	0,654
Miocardite	2,63	1,26	2,56	0,495
Hipotensão	30,70	33,75	26,50	0,378
Choque	15,79	12,08	5,98	0,059
Manifestações neurológicas	5,26	4,58	2,56	0,602
Insuficiência hepática	1,75	2,51	1,71	1,000

* Faixa etária de 0 a 3 anos (N=114); 4 a 11 anos (N=241) e maior ou igual a 12 (N=117).

Os sintomas mais prevalentes segundo a procedência se interior ou capital mostra que prova do laço positiva (84,69%; $p=0,000$), dor retro-orbitária (72,08%; $p=0,000$), artralgia (72,08%; $p=0,000$) e choque (20,00%; $p=0,007$) foram mais freqüentes os casos procedentes do interior quando comparados com os casos procedentes de Fortaleza. Os outros sinais e sintomas não tiveram diferenças significativas (tabela 7).

Tabela 7. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com dengue hemorrágico segundo a procedência, Interior do estado/Fortaleza. Ceará, 1994 a 2006.

Sinais e Sintomas	Proporção de pacientes que apresentaram sinal ou sintoma		Valor-p
	Interior (%)*	Fortaleza (%)*	
Febre	99,35	99,43	1,000
Prova do laço positiva	84,69	65,36	0,000
Cefaléia	90,91	87,09	0,190
Exantema	59,35	53,71	0,202
Dor retro-orbitária	72,08	54,20	0,000
Prostração	83,87	48,79	0,000
Mialgia	85,16	84,11	0,745
Náuseas/vômitos	74,19	69,23	0,222
Artralgia	72,08	45,45	0,000
Diarréia	33,77	35,09	0,756
Epistaxe	22,22	15,86	0,058
Petéquias	38,96	40,34	0,752
Gengivorragia	16,34	19,29	0,397
Metrorragia	11,11	10,95	0,955
Hematúria	7,89	5,54	0,266
Sangramento gastrointestinal	16,34	17,56	0,717
Ascite	9,21	6,68	0,271
Derrame pleural	5,30	7,82	0,281
Derrame pericárdico	1,97	1,99	1,000
Dor abdominal	45,45	49,08	0,415
Hepatomegalia	9,68	6,96	0,244
Miocardite	0,65	2,57	0,225
Hipotensão	36,13	31,73	0,290
Choque	20,00	11,85	0,007
Manifestações neurológicas	5,19	5,40	0,919
Insuficiência hepática	1,96	3,42	0,451

* Interior (N=155); capital (N=712).

Segundo a classificação de gravidade observa-se como Grau I 195 casos

(23,2%), Grau II 512 casos (60,8%), Grau III 51 casos (6,1%) e Grau IV 84 casos (10,0%).

Observa-se que nos casos classificados como Grau III a prova do laço foi positiva em 46,67% enquanto no grau I foi de 86,62% ($p=0,000$). As petéquias foram mais frequentes nos casos com grau II com 54,41%, enquanto no grau I de 6,19% ($p=0,000$). O sangramento gastrointestinal esteve presente em 52,5% dos casos com grau IV e em apenas 1,03% dos casos com grau I ($p=0,000$).

Os sinais e sintomas mais frequentes observados nos casos classificados com o grau I (195) foram a prova do laço positiva (86,62%) e cefaléia (91,79%). No grau II (511) foram exantema (60,83%), epistaxe (22,55%), petéquias (54,51%) e gengivorragia (27,25%). No grau III (51), prostração (78,00%), metrorragia (22,45%), dor abdominal (64,00%), insuficiência hepática (16,00%). No casos de grau IV (84) os mais observados foram mialgia (70,13%), sangramento gastrointestinal (52,50%), ascite (30,77%), derrame pleural (27,27%), derrame pericárdico (14,10%), hepatomegalia (25,00%), miocardite (10,39%), hipotensão arterial (87,95%), choque (86,90%), manifestações neurológicas (25,32%), todos com diferenças estatisticamente significantes ($p=0,000$) (Tabela 8).

Tabela 8. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com dengue hemorrágico segundo a classificação de gravidade da OMS. Ceará, 1994 a 2006.

Sinais e Sintomas	Proporção de Pacientes de cada grau [‡] que apresentaram sinal ou sintoma				Valor-p
	I (%)*	II (%)*	III (%)*	IV (%)*	
	Febre	98,97	99,61	98,00	
Prova do laço positiva	86,62	61,54	46,67	80,00	0,000
Cefaléia	91,79	88,24	90,20	71,79	0,000
Exantema	55,67	60,83	43,14	23,08	0,000
Dor retro-orbitária	58,97	60,78	56,00	40,26	0,008
Prostração	56,92	50,69	78,00	67,95	0,000
Mialgia	85,13	86,30	86,27	70,13	0,003
Náuseas/vômitos	69,74	71,18	68,00	66,67	0,842
Artralgia	49,74	50,49	58,00	49,35	0,753
Diarréia	34,36	34,65	41,18	34,62	0,820
Epistaxe	1,03	22,55	20,00	21,25	0,000
Petéquias	6,19	54,51	42,00	40,00	0,000
Gengivorragia	1,03	27,25	16,00	15,00	0,000
Metrorragia	1,03	14,54	22,45	10,00	0,000
Hematúria	1,55	6,30	14,00	11,39	0,000
Sangramento gastrointestinal	1,03	17,84	26,00	52,50	0,000
Ascite	4,12	4,31	14,29	30,77	0,000
Derrame pleural	5,18	4,71	14,29	27,27	0,000
Derrame pericárdico	0,52	0,39	4,08	14,10	0,000
Dor abdominal	41,75	48,73	64,00	57,69	0,012
Hepatomegalia	5,18	4,70	20,00	25,00	0,000
Miocardite	1,55	0,59	10,20	10,39	0,000
Hipotensão	22,92	23,73	80,39	87,95	0,000
Choque	1,55	2,15	54,90	86,90	0,000
Manifestações neurológicas	3,11	1,96	19,61	25,32	0,000
Insuficiência hepática	1,04	1,57	16,00	11,69	0,000

[‡]Classificação de Gravidade da Doença: Graus I, II, III e IV.

* grau I (N=195); grau II (N=511); grau III (51) e grau IV (N=84).

Nos pacientes que evoluíram para cura constata-se que cefaléia (89,26%), exantema (58,52%), dor retro orbitária (59,20%), mialgia (85,55%) foram mais freqüentes nos pacientes que evoluíram para a cura, enquanto que prostração (70,11%), sangramento gastrointestinal (51,14%), derrame pleural(25,00%), derrame pericárdico (12,94%), hepatomegalia (24,72%), miocardite (9,41%), hipotensão (85,95%), manifestações neurológicas (22,73%), foram mais freqüentes nos casos que evoluíram com óbito (valor p entre 0,000 e 0,003 para todos os sintomas referidos) (Tabela 9).

Tabela 9. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com dengue hemorrágico segundo a ocorrência de cura ou óbito. Ceará, 1994 a 2006.

Sinais e Sintomas	Proporção de pacientes que apresentaram sinal ou sintoma		Valor-p
	Cura (%)*	Óbito (%)*	
Febre	99,35	100,00	1,000
Prova do laço positiva	69,34	73,68	0,687
Cefaléia	89,26	74,71	0,000
Exantema	58,52	21,84	0,000
Dor retro-orbitária	59,20	40,70	0,001
Prostração	53,50	70,11	0,003
Mialgia	85,55	73,26	0,003
Náuseas/vômitos	70,69	64,37	0,223
Artralgia	50,29	49,41	0,882
Diarréia	34,84	34,48	0,946
Epistaxe	16,71	19,32	0,537
Petéquias	40,08	39,77	0,956
Gengivorragia	19,33	13,64	0,195
Metrorragia	11,30	9,20	0,554
Hematúria	5,32	11,44	0,021
Sangramento gastrointestinal	13,47	51,14	0,000
Ascite	4,66	29,41	0,000
Derrame pleural	5,45	25,00	0,000
Derrame pericárdico	0,78	12,94	0,000
Dor abdominal	47,22	58,62	0,044
Hepatomegalia	5,45	24,72	0,000
Miocardite	1,43	9,41	0,000
Hipotensão	26,10	85,87	0,000
Choque	4,66	84,95	0,000
Manifestações neurológicas	3,37	22,73	0,000
Insuficiência hepática	1,95	13,95	0,000

* Cura (N=775); óbito (N=92).

A letalidade se mostrou neste estudo estar associada em maior percentual naqueles pacientes que foram internados nos primeiros cinco dias (12,92%) após o

início dos sintomas, enquanto que os que foram internados até 10 dias (6,48%). Esta diferença foi significativa ($p=0,005$).

Não houve diferença significativa quando comparada a letalidade de pacientes procedentes da capital (9,55%) ou do interior (16,13%) apesar de no interior este percentual ter se mostrado mais elevado.

Os homens contribuíram com 11,83% dos óbitos e as mulheres com 9,94% porém sem diferença estatística relevante.

As crianças (1 a 12 anos), adolescentes (13 a 18 anos) e adultos (19 a 93 anos) tiveram letalidade respectivamente 9,78%, 10,40% e 10,91%, sem diferenças importantes para as idades no período do estudo.

A letalidade foi maior nos indivíduos com 0 a 3 anos de escolaridade com 10,53%, 9,13% nos indivíduos com 4 a 11 anos de escolaridade e de 4,27% naqueles com 12 anos ou mais de escolaridade, não tendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,177$).

O tipo de hospital responsável pelo atendimento que teve maior percentual de letalidade foram por ordem decrescente: filantrópico(20,41%); público(10,96%) e privado(9,19%). Não houve diferença estatisticamente significativa ($p= 0,058$) (tabela 10).

Tabela 10. Letalidade entre pacientes com dengue hemorrágicos segundo características específicas. Ceará, 1994 a 2006.

Características	Total de Casos	Óbitos		Valor-p
		N	%	
Procedência:				
Interior do Estado	155	25	16,13	
Fortaleza	712	68	9,55	0,016
Sexo:				
Masculino	355	42	11,83	
Feminino	513	51	9,94	0,376
Idade (Anos):				
1 a 12	92	9	9,78	
13 a 18	125	13	10,40	
19 a 94	651	71	10,91	0,941
Anos de Escola:				
0 a 3	114	12	10,53	
4 a 11	241	22	9,13	
≥ 12 anos	117	5	4,27	0,177
Tipo de Hospital:				
Público	447	49	10,96	
Privado	359	33	9,19	
Filantrópico	49	10	20,41	0,058
Período entre início dos sintomas e internação:				
0 a 5 dias	480	62	12,92	
6 a 10 dias	293	19	6,48	0,005

A tabela 11 mostra que a média do valor máximo do hematócrito nos pacientes que evoluíram para cura foi de 41,55 variando de 24,20 a 57,00; mediana de 41,60 com desvio padrão de 5,17 e foi mais elevada do que nos pacientes que evoluíram para óbito que foi de 37,41 variando de 26,00 a 50,60, mediana de 37,00 com desvio padrão de 6,52, com uma diferença estatisticamente significativa $p=0,000$. (Tabela 11).

Ainda na tabela 11 mostra-se plaquetometria dos pacientes que evoluíram com cura apresentou a média de 51.063 plaquetas por mm^3 com uma variação de 1.000 a

234.000, tendo sido este valor maior do que foi registrado nos pacientes que evoluíram para óbito que foi de 41.400 plaquetas por mm³ com uma variação de 1.000 a 101.000.

Tabela 11. Valores do hematócrito e contagem de plaquetas, segundo a ocorrência de cura ou óbito, em pacientes com dengue hemorrágico. Ceará, 1994 a 2006.

Parâmetro Hematológico	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Valor-p
Valor mínimo do hematócrito:	14,00	47,8	35,06	35,40	5,44	
Cura(N=333)	12,00	43,9	28,06	29,10	7,78	0,000
Óbito(N=27)						
Valor máximo do hematócrito:	24,20	57,00	41,55	41,60	5,17	
Cura(N=333)	26,00	50,60	37,41	37,00	6,52	0,000
Óbito(N=27)						
Valor mínimo de plaquetas:						
Cura(N=334)	1.000	234.000	51.063	46.500	28.020	
Óbito(N=21)	1.000	101.000	41.400	41.000	28.744	0,128
Valor máximo de Plaquetas:						
Cura(N=334)	5.970	522.000	133.17	120.000	73.082	
Óbito(N=21)	17.000	222.000	3	91.000	91.000	0,041
			99.000			

8. DISCUSSÃO

Os primeiros casos de dengue no Estado do Ceará ocorreram em agosto de 1986, devido ao DENV-1. A epidemia se estendeu ao ano seguinte atingindo nos meses de abril e maio as maiores incidências. A doença tornou-se endêmica no Ceará e nova epidemia ocorreu em 1990 causada pelo mesmo sorotipo. De 1986 a 1993 foram registrados em torno de 54.000 casos, sem nenhuma ocorrência de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) (Souza et al., 1995). No ano de 1993 foram confirmados apenas oito casos de dengue clássico em todo o Estado. Com a introdução do DENV-2 em 1994 ocorreu uma grande epidemia com 47.789 casos e incidência de 732 casos por 100.000 habitantes e confirmados 25 casos hemorrágicos. Em 2001 ocorreu outra epidemia com 34.390 casos clássicos e 82 hemorrágicos. Em março de 2002 o DENV-3 foi introduzido no Ceará tendo sido isolado pelo Lacen- CE e no ano de 2003, já com circulação simultânea de três sorotipos foram confirmados 292 (18,77% do total de casos de dengue clássico) casos hemorrágicos. No presente estudo observa-se aumento da proporção de dengue hemorrágico entre 1994 e 2006.

A análise dos casos segundo faixa etária evidenciou maior prevalência de dengue hemorrágico nos adultos de 19 a 93 anos, com uma mediana de 26anos. Contudo é importante frisar, foi evidenciado aumento percentual na faixa etária de 1 a 12 anos, quando comparada com a de 19 a 93 anos de idade.

As maiores prevalências de FHD em adultos tem sido relatadas pelo ministério da Saúde para todo o Brasil (Teixeira, 2005) Tal fato foi confirmado por Rolim (2003) que estudou 103 pacientes internados com dengue grave em Fortaleza encontrando 75,72% dos casos em adultos e apenas 3,88% em crianças abaixo de 10 anos.

A tendência do aumento do percentual de FHD em crianças também foi observada por Siqueira, quando estudou dengue clássico e hemorrágico no Brasil de 1981 a 2002, tendo identificado na região Amazônica uma tendência ao aumento na ocorrência das formas hemorrágicas de dengue para faixas etárias mais jovens. No Brasil de forma semelhante há referencias pelo ministério da saúde da maior prevalência de casos hemorrágicos nos adultos. Rolim em 2003 estudou 103 pacientes internados com dengue grave em Fortaleza encontrou 75,72% dos casos em adultos e apenas 3,88% em crianças abaixo de 10 anos.

Apesar do exposto estudos de revisão mostram o oposto, um aumento na incidência de dengue hemorrágico para faixas de idade mais avançadas entre 15 e 39

anos (Schimmer e Debarati, 2005), observado no Sudeste Asiático, América Central, Cuba e Puerto Rico. De acordo com a literatura a FHD era uma doença da infância e uma importante causa de hospitalizações no Sudeste Asiático. No início da década de 80 este comportamento foi demonstrado por Guzmán em 1981 em Cuba e Rigau-Pérez em Porto Rico, semelhante ao que foi observado na Nicarágua e Brasil (Vasconcelos, 1998; Schimmer, 2005; Guzmán, 1997; Casali, 2001-2002; Rodrigues, 2005; Ferreira, 2005).

È possível que essas diferenças no padrão de acometimento estejam relacionados ao não reconhecimento, pelos profissionais de saúde das manifestações clínicas mais graves em crianças levando ao sub diagnóstico e a não notificação. Porém, com a ocorrência de repetidas epidemias e circulação de dois sorotipos a partir de 1994 e três após 2002, as chances de infecções secundárias nas crianças menores de 12 anos aumentaram.

Considerando a infecção secundária e a seqüência de epidemias causadas pelo sorotipo DENV-1 seguida do sorotipo DENV-2 e deste pelo DENV-3, como os principais fatores relacionados a ocorrência de casos hemorrágicos, nossos dados sugerem uma tendência para um comportamento semelhante ao observado no Sudeste Asiático(Guzmán, 2002), após anos de intensa circulação dos vírus causadores do dengue, com ocorrência de dengue hemorrágico principalmente na infância.

Tal comportamento epidemiológico evidencia a necessidade de adequação do nosso Estado aumentando a capacidade da atenção médica dirigida para o tratamento de formas graves de dengue na infância. Sabe-se que esta doença pode se manifestar de forma atípica principalmente nos menores de um ano (Rodrigues, 2005; Nogueira, 2005; Caballero, 2001; Mourão, 2004), dificultando a detecção e a intervenção oportuna no sentido de diminuir a morbi-mortalidade na população infantil.

No nosso estudo encontramos uma razão homem-mulher de 0,69:1, demonstrando uma maior ocorrência em mulheres sem diferença estatisticamente significativa. Semelhante observação foi relatada no Rio de Janeiro (Passos, 2004) e São Paulo (Casali, 2001), enquanto que trabalho em Recife, na investigação de 14 óbitos, observou-se maior número nos homens (Montenegro, 2006). No Brasil a razão homem-mulher relatada com dados do sistema de informação de agravos de notificação é de 1,1:1, variando com o estado ou região (Brasil, MS 2002).

Existem poucos estudos de base hospitalar que demonstram a relação homem-

mulher dos casos graves. Estudos da Índia e Singapura relatam uma razão de 1,9:1 e em Delhi 1:0,57 ; 2,5:1; 1: 0,25 , na Malásia 1,5:1 , China 1:1, Bangladesh 1,5:1 em 1997 e em 2000 1:1 Guha-Sapir, 2005, Tailândia 1,1:1 (Kalayanarooj, 1997. Em Porto Rico em 1990-1991 foi de 1,5:1 (Pérez, 1997). A maioria dos estudos aponta para uma maior proporção das ocorrência no sexo masculino. Estes resultados restritos a determinados grupos populacionais podem não ser representativos para a infecção no total da população.

Na América do Sul (Rigau-Pérez, 1998) em geral se relata que os dois sexos são afetados igualmente, embora a proporção 0,65:1 seja descrita com típica de dengue. Em recente estudo na Colômbia, Salgado et al em 2007 encontrou uma relação de 0,8:1 com maior número de complicações em meninas.

Halsted descreveu no início da década de 70, que os casos hemorrágicos eram mais prevalentes nos homens, mas nas mulheres eles se apresentavam mais graves. Este autor sugeriu existir uma maior resposta imune nas mulheres, conseqüente maior produção de citocinas nos capilares que promovem aumento da permeabilidade vascular.

Kaplan no México sugeriu que a incidência maior nas mulheres era devido a viés de informação. Enquanto Goh em Singapura coloca que a menor incidência entre as mulheres ocorre porque elas ficam em casa e tem menor exposição a infecção (Guha-Sapir, 2005). Na Ásia em muitas comunidades, a incidência maior nas mulheres é atribuída a sub-notificação ou a procura tardia da assistência nos estágios mais avançados da doença.

A possível diferença entre os sexos tanto da incidência ou na severidade do dengue hemorrágico só poderá ser determinada com estudos bem delineados com o objetivo de entender os fatores biológicos e sociais que influenciam o padrão da doença na comunidade (Guha-Sapir, 2005).

Em nosso estudo também não foram evidenciados diferenças significativas na apresentação clínica da doença em homens ou mulheres. Apenas o sintoma náuseas e ou vômitos foi mais freqüente nas mulheres com diferença significativa ($p=0,002$). O derrame pleural também foi o único sinal mais freqüente nas mulheres ($p=0,042$).

Neste estudo a maioria dos casos confirmados de dengue hemorrágico foram procedentes da zona urbana. Observou-se interiorização do dengue hemorrágico a partir de 2001. O município de Fortaleza, com cerca de um terço da população do estado, vem

sofrendo um aumento dos casos graves sugerindo agravamento da situação epidemiológica a cada ano. Além disso é centro de referência para os casos complicados especialmente da área peri-urbana e metropolitana que não dispõem de infra-estrutura sanitária e de atenção terciária. Tal fato é ocasionado pelo deslocamento da população da zona rural para estas áreas em busca de melhores condições de vida.

Aumento das viagens pela facilidade atuais dos meios de transporte e a migração da zona rural em direção as grandes cidades nas áreas periurbanas e metropolitanas são os fatores mais citados para o incremento de dengue nas áreas rurais. Na Tailândia a taxa de incidência de dengue na zona rural é maior do que na zona urbana (Wali, 1998). Aumento de dengue e dengue hemorrágico na zona rural são observados ainda nas Américas Central e do Sul (Mores, 1997). Estudo no Peru encontrou prevalência de anticorpos em moradores da floresta peruana de 67%, enquanto que em moradores de zona urbana foi de 66%.

No presente estudo tanto nos anos epidêmicos ou não, a maior concentração de casos foi observada nos meses imediatamente após o início do período chuvoso, diminuindo tão logo cesse as chuvas.

As epidemias de dengue e dengue hemorrágico estão comumente associadas com a estação chuvosa. A relação entre a temperatura, chuva e reprodução do vetor não pode ser vista com muita simplicidade. Estudos que dêem suporte a este tema são poucos. O modelo de estudo realizado em Porto Rico de 1988 a 1992, encontrou uma fraca associação entre mudanças mensais de temperatura e incidência de dengue. A literatura ainda carece de evidencias para estabelecer o impacto das mudanças climáticas e a transmissão vetorial da doença (Guha-Sapir).

No Estado do Ceará no período estudado a letalidade média por FHD para todos os anos foi 10,7%, e no ano de 2006 de 8,7%, mesmo com oscilações tem apresentado uma tendência decrescente.

No Sudeste Asiático atualmente a letalidade é menor do que 1% . Porém ela está na dependência de fatores mais complexos e varia entre países, cidades e hospitais por exemplo. A letalidade em hospitais com especialistas em dengue hemorrágico e síndrome do choque do dengue, pode variar de 0 a 2%. Quando o choque já está instalado esta letalidade pode variar de 12 a 44% (Rigau-Pérez, 1998). Estudo realizado em Porto Rico nos anos 1990 e 1991 encontrou uma letalidade de 5,7%, considerada elevada (Rigau-Pérez, 1997). Na cidade de Havana em 2001 e 2002 a letalidade por

FHD foi de 0,02%. Em Bangladesh em 2000 foi de 1,14% (Rahman, 2002). No Brasil na década de 1990 a letalidade registrada foi de 4,9%, e de 1998 a 2002 foi de 5,5%. Em estudo em Recife, Montenegro em 2002, encontrou uma letalidade de 6,8%, valores próximos ao observado neste estudo no ano de 2006.

A taxa de letalidade por dengue hemorrágico tem diminuído na maioria dos países endêmicos. A letalidade acima de 1% pode ser considerada como consequência de uma atenção inadequada, diagnóstico tardio e internação inoportuna. Desta forma observa-se no estado do Ceará, apesar da tendência decrescente, uma letalidade ainda muito elevada. A eficácia do tratamento depende do reconhecimento dos sinais e sintomas precocemente e da correta administração de líquidos. Portanto a classificação baseada em critérios clínicos é muito importante para o correto manejo dos casos e reduzir óbitos (WHO,2001).

Estes resultados confirmam mais uma vez que deve-se priorizar estratégias para disseminar o conhecimento, protocolos de condutas para o manejo clínico adequado dos pacientes com dengue em todas as suas apresentações clínicas, reconhecimento oportuno das formas graves, para intervenções precoces.

As características clínicas dos casos de dengue hemorrágico no Ceará, como os sinais e sintomas iniciais, a evolução clínica, os resultados de exames laboratoriais encontrados neste estudo foram semelhantes aos descritos em outros estados e países onde ocorre dengue há vários anos de forma endêmica, hiperendêmica ou epidêmica. Em 12% dos casos a duração da febre ultrapassou os 7 dias, e não foi possível esclarecer a ocorrência concomitante de outras infecções como por exemplo as respiratórias(Caballero, 2001).

Petéquia foi a manifestação hemorrágica referida como mais freqüente neste estudo (40%) em concordância com as observações no Rio de Janeiro (51,6%) em 2001-2002 (Passos, 2004) e Colômbia (75%) (Salgado, 2007). Resultado diferente foi encontrado em estudo de Porto Rico em 1990-1991 (51,9%) e em Taiti (1971) nos quais a hematúria microscópica foi mais freqüente (Rigau-Pérez, 1997). Em estudo na Índia (Kabilan, 2003) o sangramento gastrointestinal (34,5%) foi o mais freqüente o mesmo observado em Recife em 2002 (Montenegro, 2006).

A prova do laço foi um procedimento pouco utilizado nas nossas observações (52,5%) e resultou positiva em 69,52% destes. No entanto foi mais utilizado do que em Porto Rico 31,3% foram positivas (Rigau-Perez, 1997). Na Índia foi positiva em 60%

dos pacientes com FHD (Kabilan, 2003). Estes achados podem refletir as práticas clínicas e o amplo acesso aos exames laboratoriais dos diferentes centros de atenção aos pacientes com dengue hemorrágico que permitem a detecção de sangramentos como a hematúria microscópica e explica a pouca utilização da prova do laço (Rigau-Perez, 1997). A prova do laço pode estar negativa em pacientes hipotensos e pode positivar após reposição do volume intravascular, necessitando ser repetida. Neste estudo não encontramos diferença significativa da positividade da prova do laço segundo sexo.

Mesmo sendo considerada um sinal pouco específico e com sensibilidade questionada (Kalayanarooj, 1997), de aferição ainda indefinida (10 ou 20 petéquias por polegada quadrada), demorada na execução e dolorosa ao paciente principalmente crianças, a utilização da prova do laço tem impacto na detecção dos casos de FHD grau I. Estima-se que estes representam de 15 a 20% de todos os casos e que dependem da prova do laço para serem confirmados. Deste modo Rigau-Pérez recomenda a prática padronizada da prova do laço como procedimento válido (Rigau-Perez, 2006).

Os sintomas e sinais de alerta ou gravidade para FHD mais freqüentes neste estudo por ordem decrescente foram dor abdominal com 48,30%, hipotensão arterial postural com 32,48%, choque com 13,29%. A dor abdominal foi o sinal de alerta ou gravidade mais freqüente, porém não esteve associado ao óbito nem ao sexo, enquanto hipotensão arterial e choque foram associados aos óbitos. Estudo em Bangladesh não cita dor abdominal com sinal de gravidade (Rahman, 2002), na Índia Kabra em 1999, refere dor abdominal em 50,0% dos casos de FHD em crianças e na Tailândia em 41% (Kalayanarooj, 1997).

Neste estudo a hepatomegalia foi relatada em apenas 7,44% dos casos, porém esteve presente em 24,72% dos casos que evoluíram com óbito enquanto em apenas 5,45% que curaram ($p=0,000$), sem diferença quanto ao sexo. Sugerindo que a hepatomegalia é um importante sinal de gravidade podendo ser utilizado como indicador de risco para evolução letal.

Em estudo realizado na Colômbia (Salgado, 2004) a hepatomegalia foi um sinal de alerta/gravidade muito freqüente com 81,9%, observação semelhante em estudo da Índia em crianças com 83,3% de hepatomegalia (Kabilan, 2002) e estudo de Cuba em 1997 a hepatomegalia esteve presente em 83,8% dos adultos e com regressão lenta persistindo em um quarto dos pacientes até um ano (Diáz, 2001). Em Porto Rico (Rigau-Pérez, 1997) a hepatomegalia foi observada em apenas 10,5% dos casos de

FHD, em Bangladesh em 7,5%, números mais próximos ao observado neste estudo (Rahman, 2002).

Em um trabalho da Tailândia Kalayanarooj et al em 1997 encontrou que a dosagem normal da enzima hepática AST foi um forte fator preditor para excluir FHD, para a população do estudo.

Estes resultados divergentes apontam para a necessidade de estudar melhor a hepatomegalia e o grau de comprometimento hepático como sinal de gravidade ou de prognóstico a partir de dados primários no nosso Estado.

No Ceará as manifestações neurológicas de uma forma geral estiveram presentes em 5,35% dos casos confirmados. Naqueles pacientes que evoluíram para óbito ocorreu em 22,73% contra 3,37% dos que curaram ($p=0,000$), confirmando as manifestações neurológicas também como importante indicador de gravidade neste estudo. No Brasil houve registro de manifestações neurológicas em alguns estados, com notificação específica a partir de 2007 (Brasil, MS 2007).

O comprometimento do cérebro é reconhecido e tem variado com a região geográfica e com as características da cepa viral, tendo sido mais freqüente nas Filipinas onde tem sido descritos casos de encefalite (Salgado, 2004). Kabilan et al em 2003 na Índia relata sonolência, convulsões e inquietação na infância mais freqüentes em menores de um ano.

Em nosso estudo observou-se complicações cardíacas como miocardite em 2,22% dos casos, tendo maior proporção nos pacientes que evoluíram com óbito 9,41% do que aqueles que evoluíram para cura ($p=0,000$), geralmente associados com derrame pericárdico em 1,98%, sem diferença significativas quanto ao sexo. Estas observações apontam a miocardite com sinal de gravidade associada aos óbitos. Os estudos da miocardite associada ao vírus dengue encontrados se referem a relatos de casos na Índia (Wali, 1998) que recomenda a necessidade de outros estudos para estabelecer valor prognóstico. Na região sul da Colômbia em estudo de 2004 a miocardite aparece em 13% dos pacientes, incidência considerada muito elevada.

Os derrames cavitários são indicadores de hemoconcentração e foram detectados neste estudo em um percentual de 7,36%, 7,11% e 1,98% respectivamente para derrame pleural, ascite e derrame pericárdico respectivamente. Dentre pacientes com derrames cavitários encontramos maior freqüência nos que evoluíram com óbito, com uma diferença estatisticamente significativa. Em estudo de Bangladesh em 2002 foi

observado 12% de derrame pleural, 9% de ascite numa epidemia de DENV-3 e não foi observado derrame pericárdico (Rahman, 2002). Em Nova Delhi-Índia nos pacientes com FHD a ascite foi registrada em 34% e nos pacientes com SCD em 77% e o derrame pleural em 34% e 77% respectivamente em casos com FHD e SCD (Kabra, 1996). Kalayaanarooj em 1997 estudando crianças com quadro febril na Tailândia encontrou 84% das que tiveram diagnóstico final de FHD com derrame pleural, não foi relatado outros derrames.

Estes resultados sugerem que a presença ou não de derrames cavitários pode variar com o nível de complexidade da atenção ao paciente. Nos centros onde há disponibilidade de exames complementares como radiológicos e ultra sonográficos trabalha-se com maiores probabilidades de detecção destes sinais de extravasamento de plasma para o espaço extravascular. Deve-se estimular a realização destes exames para a detecção precoce destes sinais de hemoconcentração indicando a gravidade, permitindo a intervenção e evitando complicações e diminuindo a letalidade.

O quadro clínico nos pacientes desse estudo mostrou variações quando comparamos crianças, adolescentes e adultos sem importância clínica e epidemiológica. Os menores de 12 anos apresentaram maior proporção de petéquias do que os adolescentes 56,18% e 37,56% respectivamente ($p=0,003$). Nos adolescentes os sintomas prostração, epistaxe e petéquias foram mais frequentes do que nos adultos ($p=0,003$). Apenas mialgia foi mais frequente nos adultos do que nas crianças.

Estudo em crianças menores de um ano em Bangkok demonstrou que essa faixa de idade tem alto risco para dengue hemorrágico (Wali, 1998), porém neste estudo não foi confirmado casos em lactentes.

A apresentação clínica do dengue hemorrágico nos municípios do interior do Estado teve algumas características em relação a capital. No interior observou-se uma maior utilização da prova do laço com 84,69% de positividade. Também se destaca um percentual maior e estatisticamente significativo de choque 20% no interior. Este achado nos reporta mais uma vez para a capacidade do serviço no que se refere a maior disponibilidade de exames laboratoriais para detectar hemorragias e hemoconcentração na capital em relação ao interior, o que poderia explicar a maior utilização da prova do laço neste último. Da mesma forma a menor complexidade dos serviços do interior, poderia explicar a maior ocorrência de choque 20,00% no interior em relação a capital de 11,85% ($p=0,007$). Exantema, prostração e artralgia também foram mais frequentes

em pacientes do interior ($p=0,000$). Este achado não expressa nenhuma diferença de importância clínica e epidemiológica, podendo estar associada às características do investigador.

Neste estudo sangramento gastrointestinal, ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, dor abdominal, hepatomegalia, miocardite, hipotensão, choque e manifestações neurológicas estiveram comumente associados ao quadro clínico mais grave com classificação grau IV da OMS. Comportamento semelhante foi observado na Índia por Kabra et al, 1999), em Porto Rico em 1990-1991 e em Cuba em 2001 (Guzmán,2006).

Em pacientes classificados como grau III as manifestações mais prevalentes foram prostração, metrorragia e insuficiência hepática. Naqueles classificados como grau II foram exantema, dor retro-orbitária, epistaxe, petéquias, gengivorragia. Nos classificados como grau I foram cefaléia e prova do laço positiva. Estes dados são concordantes com os da literatura e o que esperava-se pois esta classificação obedeceu aos critérios definidos pela OMS.

Ao analisar as características clínicas dos pacientes segundo a escolaridade na qual observamos que apenas o sangramento gastrointestinal foi significativamente mais freqüente nos pacientes com baixa escolaridade, 27,19% em pacientes com 1 a 3 anos de escolaridade e 6,90% nos com 12 anos ou mais ($p=0,000$). Estudo sorológico epidemiológico em Fortaleza em 1994 após epidemia de dengue, não encontrou correlação entre infecção e o nível de escolaridade, apesar da prevalência de casos ter sido maior na população com maior escolaridade, fato este explicado pelos hábitos desta população de cultivar plantas aquáticas e utilização de descartáveis potenciais criadouros do vetor (Vasconcelos, 1998).

Estudos que relacionam a escolaridade e as características clínicas do FHD são pouco freqüentes. Entre os fatores que contribuíram para este resultado podemos citar: condições precárias de vida dificultando o acesso à escola, baixa capacidade de reconhecer os sintomas como grave no início da doença, dificuldade de acesso aos serviços de saúde em pacientes procedentes do interior onde geralmente se registra os menores índices de escolaridade resultando em atendimento tardio e maior possibilidade de evolução com sangramentos graves.

As principais achados clínicos nos pacientes que evoluíram para óbito foram hipotensão, choque, prostração, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, ascite,

derrame pleural, hepatomegalia, manifestações neurológicas, insuficiência hepática, derrame pericárdico na ordem de prevalência ($p < 0,05$). Este achado foi relatado neste estado por Vasconcelos et al em 1994, quando o sangramento gastrointestinal foi a principal causa de óbito nos casos confirmados de FHD em achados de necropsia, Vasconcelos, 1994).

Nos que evoluíram com cura os sintomas inespecíficos predominaram como cefaléia, mialgia, dor retro-orbitária, exantema ($p < 0,05$).

A hemoconcentração pode ser avaliada pelo aumento de 20% no valor basal na admissão do hematócrito ou decréscimo do mesmo valor após hidratação venosa, ou pela presença de derrames cavitários seja pleural, ascítico ou pericárdico e também pela hipalbuminemia abaixo de 3g/dl ou hipoproteinemia (Rigau-Pérez, 1998; Brito, 2007). A medida do hematócrito é o parâmetro mais utilizado pela maior disponibilidade nos serviços de saúde, de fácil execução e resultado rápido, permitindo detectar e acompanhar a evolução da hemoconcentração e prevenir o choque. Os valores considerados normais para este estudo foram até 38% para crianças, 40% para mulheres e 45% para homens, adotados pela vigilância epidemiológica.

Neste estudo encontrou-se que a média dos valores máximos dos hematócritos para os pacientes que evoluíram com cura foi de 41,55% tendo variado de 24,20 a 57,00 com desvio padrão de 5,17 e dos que evoluíram para óbito 37,41% tendo variado de 26 a 50,60 com desvio padrão de 6,52 e $p = 0,000$, este último menor do que o primeiro com uma diferença estatisticamente significativa.

Estes dados devem ser interpretados com cautela, pois a quase totalidade dos pacientes desta amostra estavam internados e submetidos a tratamento, com hidratação venosa o que leva a uma hemodiluição e conseqüente queda dos valores do hematócrito, dificultando a observação do percentual de hemoconcentração, um dos critérios de classificação de FHD. Devemos aprofundar as investigações principalmente dos casos que evoluíram com óbito. Vasconcelos et al em 1994 relata como principal causa de óbitos nos casos confirmados como FHD no Ceará grandes sangramentos, principalmente gastrointestinal, em achados de necropsias. A presença de importantes sangramentos poderia também contribuir para a queda do hematócrito, explicando os achados.

Estudo em Porto Rico relata hemoconcentração acima de 20% em 59,6% dos pacientes estudados (Pérez, 1997), na Colômbia em 67,6% (Salgado, 2004). Em Nova

Delhi os valores de hematócrito em pacientes com FHD foi de 39 ± 5 e nos pacientes com SCD foi de 41 ± 10 . No Recife o valor médio do hematócrito foi de 40,7% e esteve com valores acima de 20% dos valores normais para idade e sexo em 46,2% dos casos sem sangramentos e nos casos com sangramento foi de 37,3% (Montenegro, 2002). Estes valores foram aproximados dos deste estudo. Na Índia 50% as crianças menores de 1 ano tiveram hematócrito entre 30 e 40% e 15% acima de 40%; na faixa etária de 1 a 15 anos 55% entre 30 e 40% e 21,7% acima de 40% (Vaughn, 2000).

A plaquetopenia abaixo de 100.000 plaquetas por mm^3 é um dos critérios de confirmação de FHD. No nosso estudo encontramos uma média da contagem mínima de plaquetas de 51.063 p/mm^3 variando de 1.000 a 234.000 p/mm^3 nos pacientes que evoluíram para cura e de 41.400 p/mm^3 variando de 1.000 a 101.000 p/mm^3 nos pacientes que evoluíram para óbito. Esta diferença não foi significativa, sugerindo que os níveis de plaquetas para esta população do estudo não foram associados a evolução com óbito. Estes dados são compatíveis com os encontrados na literatura.

O número de plaquetas nos pacientes com FHD em Delhi foi de 34.000 ± 18.000 p/mm^3 e nos pacientes com SCD de 26.000 ± 9.000 p/mm^3 ($p < 0,0001$) (Kabra, 1999). Na Colômbia um estudo de 106 pacientes foi encontrado associação entre choque e plaquetas abaixo de 20.000 p/mm^3 e acima deste número não foi associada com maior risco de complicações (Salgado, 2004). No Recife o valor médio de plaquetas foi de 56.313 p/mm^3 . Na Índia a plaquetopenia foi maior em lactentes média de 56.900 p/mm^3 e nas crianças até 15 anos as plaquetas foram menores do que 80.000 p/mm^3 em 51,1%. Na Tailândia 82% das crianças com FHD tiveram plaquetopenia abaixo de 100.000 p/mm^3 (Kalayanarooj, 1997).

Como limitações deste estudo destacamos a análise de dados secundários, a falta de uma comprovação dos testes laboratoriais, uma possível subnotificação de casos, além de possíveis erros no diagnóstico clínico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Este estudo permitiu compreender algumas características clínicas e epidemiológicas do dengue hemorrágico no Ceará no período de 1994 a 2006.

1. Constatou-se um aumento na proporção de casos hemorrágicos em relação ao dengue clássico passando de 0,05% em 1994 para 0,67% em 2006, cerca de treze vezes maior ou seja, em 1994 foram 1911 casos clássicos para cada caso hemorrágico e em 2006 a proporção foi de 147 casos clássicos para cada caso hemorrágico.
2. A idade de maior prevalência de dengue hemorrágico foi a de adultos, no entanto a partir de 2001 vem ocorrendo um aumento da prevalência na faixa etária de 0 a 12 anos quando comparada a de 19 a 93 anos.
3. A taxa de letalidade mostrou-se elevada. Isto pode sugerir que casos menos graves (Grau I e II) não estejam sendo reconhecidos pelos serviços de saúde, além de uma provável sub-notificação.
4. Observa-se uma interiorização dos casos hemorrágicos e um conseqüente agravamento da situação epidemiológica do estado.
5. Maior ocorrência de casos hemorrágicos nos meses chuvosos de março a julho, com destaque para o mês de maio.
6. A manifestação hemorrágica mais freqüente foi petéquias, detectadas principalmente nos casos menos graves (Graus I e II).
7. A dor abdominal foi o sinal de gravidade mais freqüente, mas não esteve associada ao óbito, sugerindo ser um sinal precoce cuja detecção oportuna, sugere a possibilidade de uma melhor intervenção e redução da letalidade.
8. Hipotensão arterial postural, choque e derrames cavitários estiveram associados ao óbito. Podem ser utilizados como indicadores de gravidade.
9. Nos pacientes do interior observou-se maior utilização da prova do laço e com maior percentual de positividade (84,69%). Também o choque foi mais freqüente em indivíduos do interior.
10. Recomenda-se estimular a realização da prova do laço para diagnóstico das formas de FHD menos graves, principalmente em Fortaleza, o que vai permitir aumentar a detecção destas formas e diminuir a letalidade.

11. Educação continuada para aprimorar a capacidade de reconhecer as formas graves de dengue pelos profissionais da saúde especialmente em crianças.
12. A hepatomegalia esteve associada em 24,72% dos pacientes que evoluíram com óbito, podendo ser utilizado como indicador de gravidade. Este resultado aponta para a necessidade de realizar estudo complementar que permita determinar o valor prognóstico da hepatomegalia no Estado do Ceará.
13. Os pacientes com menor escolaridade apresentaram maior percentual de sangramento gastrointestinal, o que nos leva a recomendar medidas de esclarecimento a população sobre este sinal de gravidade associado ao óbito.
14. Os valores do hematócrito apresentaram-se mais elevados nos pacientes que evoluíram para cura. A nossa população do estudo foi composta de pacientes internados e sob hidratação o que pode ter contribuído para distorcer a avaliação desta variável. Sugerimos a realização de estudo com delineamento que aponte evidências capazes de estabelecer o valor prognóstico desta variável na nossa população.
15. A plaquetopenia abaixo de 100.000 plaquetas p/mm³ esteve presente na quase totalidade dos pacientes estudados, mas não esteve associada com evolução para óbito. Apresentou valor diagnóstico, mas não prognóstico para a população do estudo.

REFERÊNCIAS

Bancroft TL. On the etiology of dengue fever. *Austr. Med. Gazette*; 1906; 25: 17-8.

Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2007; 16(2):113 – 118.

Bramarapravati N. Pathology of Thailand hemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *Ann. J. Trop. Med. Parasitol.*, 61:500-510, 1967

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6 edição. Brasília. 231-253, 2005.

Brés P. Historical review of dengue 1: Implication of its introduction in the western hemisphere in 1977. Working Group on Dengue in the Caribbean, ed. *Dengue in the Caribbean*. Washington, DC: Pan American Health Organization Scientific Publication 1979 n°. 375, 4-10.

Brito CAA, Albuquerque M de FMP, Lucena-Silva N. Evidência de alterações de permeabilidade vascular na dengue: quando a dosagem de albumina sérica define o quadro? *Rev Soc Bras Med Tropical* 40(2) 22.

Caballero MEV, Portuondo TMA, Serrano HP. Características clínicas de la fiebre de dengue em niños durante el brote epidémico em Santiago de Cuba. *Rev. Cubana Med. Tropical* 2001; 53(1): 20-3.

Cantelar de Francisco N. Circulación de dengue en Cuba, 1978-1979. *Rev. cub. Md. Trop.*, 33 (1):72-78, 1981

Cantelar de Francisco N. Dengue en el Caribe y las Américas (II parte). *Rev. cub. Med. Trop.*, 35 (1);136-153, 1983a.

Casali CG, Pereira MRR, Santos LMJG, Passos MNP, Fortes BPMD, Valencia LIO, Alexandre AJ, Medronho RA. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001/2002. Rev Soc Bras Med Tropical 37(4) 296-299, jul-ago,2004.

CDC. Division of Vector-Borne Infectious Diseases (DVBBID), www.cdc.gov, Acesso em 25/08/07.

Cunha RV et al. Dengue no Ceará: aspectos históricos e situação epidemiológica atual. XXXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 205-205, 1995.

Cunha RV et al. Retrospective study on dengue in Fortaleza, state of Ceará, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 93(2): 155 – 159, 1998

Díaz S del V, Martinez MP, Saent-Félix FG. Hepatitis reactiva por vírus del dengue hemorrágico. Rev. Cubana Med. Tropical 2001; 53(Rev. Cubana Med. Tropical 2001; 53(1): 20-3. 1): 28-31.

Ferreira MLB, Cavalcanti CG, Coelho CA, Mesquita SD. Manifestações neurológicas de dengue. Arq. Neuropsiquiatr 2005; 63(2-B): 488-493.

Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clinical Microbiology Reviews. 11:480, 1998.

Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. Emerging Themes in Epidemiology 2005, 2:1 doi: 10.1186/1742-7622-21 <http://www.ete.online.com/contet/2/1/1> access (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

Guzmán MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Vásquez S, Halsted SB. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. Rev Panam Salud Publica / Pan Am J Public Health 11 (4), 2002, 223-27.

Guzman MG, Peláez O, Vásquez S, Pentón M, Ávila LC y el Grupo multidisciplinario para el Control de la Epidemia de Dengue 2001-2002. Caracterización final y lecciones de la epidemia de dengue 3 en Cuba. Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health 19(4), 2006.

Halstead SB. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ.:(Ed). Dengue and dengue hemorrhagic fever. New York: CBA internacional. p. 23 – 24, 1998.

Halsted SB, Lan NT, Nymt TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj, Nimmannitya S, Soegijanto S, Vaughn DW, Emdys TP. Dengue Haemorrhagic fever in infants: Research Opportunities Ignored. Emerging Infections Diseases vol 8 n° 12 December 2002.

Hammon WMCD, Rudnick A, Satherr G E. Viruses associated with epidemic hemorrhagic feve of the Philippines and Thailand. Science. 1960; 31:1102-3.

Hammon WMD. Dengue hemorrhagic: do we know its cause. Am. J. Trop. Med Hyg., 22 (1): 82-91, 1973.

Kabilan L, Balasubramanian S, Keshava SM, Thenmozhi V, Sekae G, Tewari SC, Armachalam N, Rajendran R, Satyanarayana K. Dengue Disease Spectrum among infants in the 2001 dengue epidemic in Chennai, Tamil Nadu, Índia. Journal of Clinical Microbiology, Aug. 2003, p. 3919-3921.

Kabra SK, Pandey RM, Suighal T, Tripathi P, Broor S, Seth P, Seth V. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. Transactions of the royal society of tropical medicine and Hygiene (1999) 93, 294-298.

Kalayanarooj S, Vaughn DW, Annitya SN, Green S, Suntayakorn S, Kuncutrasai N, Viramitrachai W, Ratanaghu-ek S, Kiatpolpoj S, Innis BL, Rothman AL, Nisalak A and Ennis FA. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness.

The Journal of Infectious Diseases 1997; 176:313-21.

Kay B. Dengue fever: reappearance in northern Queensland after 26 years. Med. J. Aust, 140:264-268, 1984.

Kouri G, Guzman M G, Bravo J. Why dengue hemorrhagic fever in Cuba. II. Na integral analysis. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1987; 81:821-823.

Kouri G, Guzman MG, Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic. Bull. Paho. 1986; 20 (1): 24-30.

Lanciotti et al. Molecular evolution and epidemiology of dengue 3 viruse. J. Gen. Virol. 1994; 75: 65-75

Lanciotti et al. Molecular evolution and phylogeny of dengue-4 viruses. J Gen. Virol, 1997; 78:2279-86.

Lewis JG, Chang GJ, Lanciotti RS, Kinney RM, Mayer LM, Trent DW. Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. Virol. 1993; 197:216-24.

Lima JTF. Risco de urbanização da febre amarela no Brasil. Cad. S. Púb. jul/set 1985; RJ 1 (3): 377-384.

Mcbride WJH Ohmanm HB. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. Microbes and Infection 2000 1041-1050.

Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Oliveira DSC, Lima AAF, Guimarães MJB, Vasconcelos PG. Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002. Rev Soc Bras Med Tropical 39(1) 9-13 jan-fev, 2006.

Morens DM. Dengue in American children of the Caribbean. J. Pediat., 93:1049-1051, 1978.

Mourão MPG et al. Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos. Rev Soc Bras Med Tropical. Uberaba . vol 37(2) mar, 2004.

MS. Guia de Vigilância Epidemiológica .5 ed. Brasília: FUNASA, 2002.842 p.189 – 218.

Nogueira RM et al. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Basil, 1990 – 1: cocirculation of dengue 1 and dengue 2 serotypes. Epidemiol Infect. Aug; 111(1): 163– 70,1993.

Nogueira SA. O desafio do diagnóstico de dengue em crianças. J. Pediatr (Rio J). 2005; 81: 191-2.

Oliveira et al. Dengue no Brasil. Cong Int Med Trop. Havana, Cuba, 2003pp, mime, 1988.

PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Américas: Guidelines for prevention and control. Washington, 98p. Scientific Publication, n.548,1994.

Passos MNP, Santos LMJG, Pereira MRR, Casali CG, Fortes BPMD, Valencia LIO, Alexandre AJ, Medronho RA. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorridos no município do Rio de Janeiro. Rev Soc Bras Med Tropical 37(4) 293-295, julho,2004.

Pérez JGR. Asociación de Epidemiólogos de Puerto Rico. Manifestações clínicas del dengue hemorrágico en Puerto Rico, 1990-1991. Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health 1(6), 1997.

Pons P. Tratado de Patologia y Clínica Médica. 2 ed. Barcelona: Salvat, 1960. p.647-650. V4.

Pontes RJS, Netto AR. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil:

Aspectos epidemiológicos. Rev. Saúde Pública, 28 (3): 218-27, 1994.

Rahman M, Rahman K, Siddque AK, Shoma S, Kamal AHM, Ali KS, Nisaluk A, Breiman I. First Outbreak of Dengue Hemorrhagic Fever, Bangladesh. Emerging Infections Diseases. Vol8. Nº 7 July 2002.

Rice CM.; Strauss EG, Strauss JH. Structure of the flavivirus genome. In: Schlesinger M; Togaviridae and flaviviridae. New York, plenum Press, 279 – 327,1986.

Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. Virol, 1990; 174(2): 479-93.

Rigau- Pérez, JC. Clinical manifestacion of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico: 1990 – 1991. Rev Pan Sal Pub. 1: 381 – 388,1997.

Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue an dengue haemorrhagic fever. The Lancet. Vol 352. September 19,1998.

Rigau-Pérez JG. Severe dengue: The need for new case definitions. The Lancet Infections Diseases 2006; 6: 297-302.

Rodhain F, Rosen L. Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. In: Gubler DJ, Kuno G. Dengue and dengue hemorrhagic fever. 1997; chapter 3: 45-60.

Rodrigues MBP, Freire HBM, Correa PRL, Mendonça ML, Silva MRIS, 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).2005; 81:209-15.

Rolim MLM. Aspectos clinico laboratoriais de pacientes com formas graves de dengue, Fortaleza- Ceará. Dissertação de Mestrado, Fortaleza 2005.

Rosen L. The emperor's new clothes revisited, or reflections on the dengue

hemorrhagic fever Am. J. Trop. Med. Hyg., 26;337-343, 1977.

Sabin AB, Schelinger RW. Production of immunity to dengue with vírus modified by propagation in mice. Science. 1945; 101: 640-42.

Salgado DM, Rodríguez JA, Garzón M, Cifuentes G, Ibarra M, Vega MR y Castro D. Rev. Salud Publica, 9(1): 53-63, 2007.

Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. (SESA). Informe Semanal de Dengue. Fortaleza, 30 de dezembro de 2006.

Siler J et al. Dengue, its history, epidemiology, mechanism of transmission, clinical manifestations, immunity and prevention. Philipp. J. Sci, 1926; 29 (1,2): 1-302.

Siqueira Jr JB et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil. 1981 - -2002. Emerging Infectious Diseases.2005.

Souza RV et al. An outbreak of dengue in the state of Ceará, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1995; May/Jun. 90 (3): 345-346.

Teixeira MG et al. Dengue: epidemiologia e medidas de controle. Informe Epidemiológico do SUS, 1999.

Teixeira MG et al. Modificação no perfil de idade para o risco de infecções de dengue no processo de endemização. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 34: suplemento I, 2001, p. 56-57.

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto ML, Mota E. Dengue e febre hemorrágica do dengue no Brasil: que tipo de pesquisas a sua tendência, vigilância e experiencias de controle indicam ser necessárias? Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 21 (5): 1307-1315, set-out, 2005.

Torres EM. Dengue. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 344p. IIs., 2005.

Teixeira MG et al. Dengue: algumas reflexões sobre sua evolução e controle no Brasil. Texto para o curso internacional de dengue, 2002.

Trein et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 1997; 56 (5): 566-72.

Trent DW, Grant JA, Rosen L, Monath TP. Genetic variation among dengue 2 viruses of different geographic origin. *Virolog.* 1983; 128:271-84.

Trent et al. The molecular epidemiology of dengue viruses: genetic variation and microevolution. In: Kurtak E, Marusky RG, Regenmortel MHV. *Virus variation and epidemiology.* 1990; Applied Virol. Res. Vol 2, New York; Plenum Press.

Vasconcelos PF de C et al. A Large Epidemic of dengue fever with dengue hemorrhagic cases in Ceará State, Brazil, 1994.

Vasconcelos PFC, Lima JWO, Rosa APAT, Timbó MJ, Rosa EST, Lima HR, Rodrigues SG, Rosa JFS., Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soropidemiológico aleatório. *Rev. Saúde Pública,* 32 (5):447-54, 1998.

Vaughn DW et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern and virus serotype correlate with disease severity. *J. Infect. Dis.* 2000; 181; 2-9.

Vordanm et al. Restriction enzyme analysis of american region dengue viruses. *Arch Virol.* 1994; 136 (1,2): 181:2-9

Wali JP, Biswas A, Chandra S, Malhotra A, Aggarwall, Handa R, Wig N, Bahl VK. Cardiac involvement in Dengue Haemorrhagic Fever. *Internacional Journal of Cardiology* 64 (1998) 31-36.

WHO. Nueva Generación de Programas de Prevención y Control del Dengue em las Américas, 2001

Wilson and Chen. Dengue in the Américas. Dengue Bulletin – Vol 26, 2002.

World Health Organization (WHO). Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 1997; Geneva: 2a edition.