

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Fatores associados ao dengue grave em crianças - estudo caso-controle em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro”

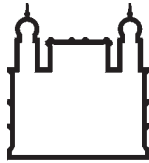
por

Mayumi Duarte Wakimoto

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

*Orientador principal: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho
Segunda orientadora: Prof.ª Dr.ª Patrícia Brasil*

Rio de Janeiro, agosto de 2011.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta tese, intitulada

“Fatores associados ao dengue grave em crianças - estudo caso-controle em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro”

apresentada por

Mayumi Duarte Wakimoto

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

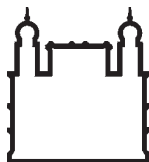
Prof. Dr. Roberto de Andrade Medronho

Prof.^a Dr.^a Thalita Fernandes de Abreu

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia

Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos

Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho – Orientador principal



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

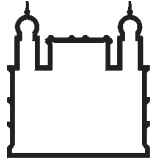
W149 Wakimoto, Mayumi Duarte
Fatores associados ao dengue grave em crianças -
estudo caso-controle em três hospitais pediátricos no
município do Rio de Janeiro. / Mayumi Duarte
Wakimoto. -- 2011.
xx,128 f. : tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Camacho, Luiz Antonio Bastos
Brasil, Patrícia

Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde
Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

1. Dengue-epidemiologia. 2. Criança. 3. Dengue
Grave-epidemiologia. 4. Choque. 5. Estudos de
Casos e Controles. 6. Hospitais Pediátricos. I.
Título.

CDD – 22.ed. – 614.571098153



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“La Utopía

Ella está en el horizonte.

Me acerco dos pasos, ella se aleja dos pasos.

Camino diez pasos y el horizonte se corre

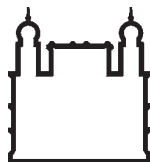
diez pasos más allá.

Por mucho que yo camine nunca la alcanzaré

¿Para que sirve la utopía?

Para eso sirve: para caminar”

Eduardo Galeano “Las palabras andantes”



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Dedico esta tese aos meus pais Sérgio e Nilva (*in memoriam*)

Aos meus filhos Yasmin, Kenzo e Lívio

E ao meu companheiro Maurício

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Luiz Antonio Bastos Camacho, pelo apoio, pela experiência e intervenções precisas, equilibradas, decisivas para a qualidade do trabalho.

A minha orientadora Patrícia Brasil pelo apoio, entusiasmo pelo tema, motivação, trocas e incentivo nas horas difíceis.

Aos bolsistas de iniciação científica Raphael, Tamiris, Letícia, Thayenne, Carla, pelo incansável trabalho de campo nos hospitais.

Aos meus companheiros da Escola Politécnica Joaquim Venâncio, Batistela, Mauro, Ieda, Cátia, Angela, Paulo, Marta, Maurício, Gladys, Grácia, Marilda, Marcelo, Marileide, Ana Julia, Márcio, Deco, Beth, Juliana, Juliana, Thiago, Thiago, Edilene, Alexandre, Aline, Kelly, Joana pela solidariedade, carinho e compreensão nesta prolongada reta final.

Às minhas queridas companheiras do Hospital Municipal Lourenço Jorge, Rosária, Júlia, Tânia, Beth, Rosane, onde tudo começou, onde pude vivenciar as experiências que motivaram o interesse pelo tema.

Às companheiras do IPEC, Margarete, Monica, Bel, Liliane, Linalva, que compartilharam os momentos de aflição nas muitas horas de trabalho. A Flávia pelo trabalho criterioso na digitação dos dados.

Às companheiras de Doutorado Leila e Tatiana, com quem compartilhei os momentos de alegria e de tensão neste caminho final.

Aos trabalhadores dos hospitais onde foi realizado o trabalho de campo, em especial a Dra Thalita do IPPMG, pela valiosa colaboração; a Carlos e Suely do Hospital Municipal Jesus pelo auxílio na seleção dos prontuários; aos pediatras Marcos Pone e Sheila do IFF.

Aos trabalhadores da Pós Graduação, em especial ao Joselmo, sempre pronto a ajudar e orientar os alunos.

À Marina, da SMS, pela amizade sincera e eterna disposição para ajudar. A Rosana, Cecília e Valéria Saraceni da SMS pelo apoio e disponibilização do banco de dados.

A Beatriz Vincent pela ajuda na revisão sistemática.

Ao Andrey, pelas incansáveis e frutíferas discussões, valiosas sugestões e sobretudo pela profunda amizade, carinho e dedicação.

Aos meus amigos Maria e Sergio pelo apoio emocional.

Ao Fernando e Cláudia, que me ajudaram a resgatar o caminho quando tudo parecia perdido.

A minha família, em especial minhas tias Noelia, Norma, Neide, ao meu tio José Carlos e minha sogra Dalva.

Ao meu pai, Sérgio, exemplo de força, determinação e caráter, pelo eterno e imprescindível incentivo para estudar.

A minha mãe Nilva (in memorian) e a minha avó Climenis (in memorian) que se foram nesta jornada, a quem agradeço por tudo o que sou, o que conquistei , que sempre me incentivaram e que hoje, de alguma forma, ainda torcem por mim.

Aos meus queridos filhos Yasmin, Kenzo e Lívio, razão de todo o meu esforço e motivo de minha alegria, sem eles nada valeria a pena.

Ao Maurício, com quem partilho esta caminhada há 18 anos, pelo companheirismo, dedicação extrema, apoio incondicional, cuidado, carinho e por me fazer tão somente feliz.

RESUMO

O presente trabalho teve por objetivo analisar os fatores demográficos e clínico-laboratoriais associados ao dengue grave em crianças internadas em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro. Inicialmente foi avaliada a literatura disponível sobre o tema por meio de revisão sistemática. Os parâmetros que demonstraram forte associação aos casos graves na revisão foram: letargia, hepatomegalia, hematócrito >50%, hemoconcentração > 22%, sangramento, que constituem sinais de alerta definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Também estavam associados à síndrome do choque do dengue (SCD): tipo de vírus, infecção secundária pelo vírus dengue e obesidade. Houve importante variação nos resultados, o que apontou para a necessidade de realização de outros estudos, com desenho e métodos de análise adequados à investigação de fatores preditivos de gravidade em crianças, permitindo a comparação do padrão clínico-epidemiológico entre diferentes populações.

Para avaliação dos fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados ao dengue grave em crianças no município do Rio de Janeiro, foi realizado estudo caso-controle em três hospitais de referência para internação. Foram avaliadas 308 crianças na faixa etária de 0 a 18 anos internadas por dengue: 89 casos, definidos como graves pela presença de choque e 219 controles. A média de idade entre os casos foi de 7,9 anos e 9,1 anos nos controles. Não houve associação significativa entre sexo e raça ao dengue grave. Todos os sinais de alarme descritos na literatura foram significativos na análise univariada: agitação (OR:9,1; IC_{95%}3,8–21,6 p=0,000), sonolência (OR:17,4; 8,3–36,8 p=0,000), vômitos persistentes (OR:2,3; 1,2– 4,4 p=0,01), lipotímia (OR:3,4 IC_{95%}1,6 –7,0 p=0,001), oligúria (OR:12,0; IC_{95%}5,9 – 24,2 p=0,000), hipotermia (OR:26,58 IC_{95%}5,9–118,8 p=0,000), desconforto respiratório (OR:10,3 IC_{95%}5,5–19,2 p=0,000), dor abdominal intensa (OR:3,86; IC_{95%}2,2–6,8 p=0,000), hepatomegalia dolorosa (OR:2,69; IC_{95%} 1,5–4,7 p=0,001), hemorragias importantes (OR:3,9; IC_{95%} 2,1–7,2 p=0,000), aumento súbito de hematócrito (OR:2,2; IC_{95%}1, –4,0 p=0,006), queda brusca de plaquetas (OR:5,0; IC_{95%}1,2– 22,0 p=0,001). Permaneceram como fatores associados ao dengue com evolução para o choque em crianças no modelo final de regressão logística multivariado: sonolência (OR:11,1; IC_{95%}4,4-28,3), oligúria (OR:1,2; IC_{95%}4,5-27,6) e dispnéia (OR:9,2; IC_{95%}.4,2-20,3). O estudo demonstrou a importância do monitoramento dos sinais clínicos, confirmou a relevância dos sinais de

alarme e definiu indicadores de evolução para o quadro de choque em crianças hospitalizadas com dengue.

Palavras –chave: dengue, crianças, dengue grave, choque, caso-controle.

SUMMARY

The study aimed to evaluate demographic, clinical and laboratorial factors associated to severe dengue in hospitalized children from three pediatric hospitals in Rio de Janeiro. Initially, a systematic review about clinical and laboratorial aspects associated to severe dengue was developed. The parameters which revealed strong association to severe cases were: lethargy, hepatomegaly, hematocrit level >50%, hemoconcentration >22% and bleeding. Those are warning signs according to World Health Organization (WHO). The following signs were also associated to dengue shock syndrome (DSS): virus type, secondary dengue infection and obesity. The results presented important heterogeneity. Further studies with adequate designs and methods for the investigation of predictive factors of severity in children, allowing comparison of the clinical and epidemiological pattern in different populations, are needed.

To evaluate demographic, clinical and laboratorial factors associated to severe dengue in children in Rio de Janeiro, a case-control study was conducted in three reference hospitals. A total of 308 children from 0 to 18 years old admitted with dengue diagnosis was evaluated: 89 cases of shock, according to the definition of the study, and 219 controls. The mean age was 7,9 years old for cases and 9,1 years old among controls. There was no significant association of sex and race with severe dengue. All the warning signs presented significant association with severe dengue in univariate analysis: restlessness (OR:9,1; CI_{95%}3,8–21,6 p=0,000), lethargy (OR:17,4; CI_{95%}8,3–36,8 p=0,000), persistent vomiting (OR:2,3; CI_{95%}1,2– 4,4 p=0,01), lipothymia (OR:3,4 CI_{95%}1,6 –7,0 p=0,001), oliguria (OR:12,0; CI_{95%}5,9 – 24,2 p=0,000), hypotermia (OR:26,58 CI_{95%}5,9–118,8 p=0,000), respiratory distress (OR:10,3 IC_{95%}5,5–19,2 p=0,000), intense abdominal pain (OR:3,86; IC_{95%}2,2–6,8 p=0,000), tender hepatomegaly (OR:2,69; CI_{95%} 1,5–4,7 p=0,001), severe hemorrhage (OR:3,9; CI_{95%} 2,1–7,2 p=0,000), sudden hematocrit raise (OR:2,2; CI_{95%}1, –4,0 p=0,006), rapid platelet count decrease (OR:5,0; CI_{95%}1,2– 22,0 p=0,001). The factors which remained in the final logistic regression model associated to shock were: lethargy (OR:11,1; CI_{95%}4,4–28,3), oliguria (OR:1,2; CI_{95%}4,5–27,6) and dyspnea (OR:9,2; IC_{95%}.4,2–20,3).

The study stressed the importance of monitoring clinical signs, confirmed the relevance of the warning signs and defined indicators of clinical evolution to shock in hospitalized children with dengue.

Key Words: dengue, children, sever dengue, shock, case-control.

	Página
Resumo	iii
Summary	v
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
Abreviaturas	xi
1- Introdução	1
1.1- Dengue	1
1.2- Aspectos Epidemiológicos	2
1.3- Aspectos Clínicos	11
1.4- Dengue em Crianças	18
1.5- Fatores Associados à Gravidade em Crianças	20
1.6- Justificativa	21
2- Objetivos	23
2.1- Geral	23
2.2- Específicos	23
3- Revisão Sistemática	24
3.1- Introdução	25
3.2- Métodos	26
3.2.1- Estratégia de Busca	26
3.3- Resultados	27
3.4- Características Clínicas	27
3.5- Características Laboratoriais	29
3.6- Características Demográficas	30
3.7- Características Clínico-Laboratoriais Associadas à Gravidade	30
3.8- Discussão e Conclusões	31
3.9- Referências Bibliográficas	41
4- Sujeitos e Métodos	48
4.1- Estudo Caso-Controle	49
4.1.1- Definição de Casos Graves de Dengue	49
4.1.2- População do Estudo	49
4.1.3- Seleção dos Casos	50
4.1.4- Seleção dos Controles	50
4.1.5- Plano Amostral	51

4.1.6- Operacionalização	52
4.1.7- Coleta de Dados	53
4.1.8- Análise dos Dados	53
4.2- Aspectos Éticos	58
5- Resultados	60
5.1- Descrição dos Casos e Controles Segundo Características Demográficas, Clínicas e Laboratoriais	60
5.2- Fatores Demográficos, Clínicos e Laboratoriais Associados ao Dengue Grave em Crianças	71
6- Discussão	79
6.1- Estudo Caso-Controlle - Modelo Final	86
7- Conclusões	91
8- Referências Bibliográficas	93
9- Anexos	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela 1- Características dos estudos incluídos.

Tabela 1.a- Características dos estudos incluídos.

Tabela 2.a- Características clínicas associadas ao dengue grave em crianças em pelo menos um estudo.

Tabela 2.b- Características laboratoriais e demográficas associadas ao dengue grave em crianças em pelo menos um estudo.

Tabela 2.c- Características clínicas associadas ao dengue grave em crianças em pelo menos um estudo.

Tabela 2.d- Características laboratoriais e demográficas associadas ao dengue grave em crianças em pelo menos um estudo.

Tabela 3 - Estudos que realizaram análise multivariada dos fatores preditivos associados ao dengue grave em crianças e respectivos resultados apresentados.

Tabela 4 - Valores de referência para avaliação de hematócrito e hemoglobina por grupo de

Tabela 5 - Distribuição dos casos e controles segundo registro de confirmação laboratorial.

Tabela 6 – Distribuição dos casos e controles segundo classificação clínica (WHO, 1997).

Tabela 7 – Distribuição dos casos e controles por tempo de permanência hospitalar.

Tabela 8 – Distribuição de casos e controles segundo motivos de internação.

Tabela 9 – Distribuição de casos e controles segundo registro de sinais de alarme.

Tabela 10 – Distribuição de casos e controles segundo registro de complicações.

Tabela 11– Distribuição dos Fatores Demográficos, Clínicos e Laboratoriais associados ao dengue grave em crianças.

Tabela 12- Modelo final da análise de regressão logística multivariada dos fatores preditivos de gravidade para o dengue em crianças em crianças hospitalizadas no município do Rio de Janeiro.

LISTA DE FIGURAS

Figuras 1 e 2 - Países ou áreas de risco de transmissão de dengue (Center for Diseases Control and Prevention - CDC 2011).

Figura 3 - Incidência média de dengue nas Américas por 100.000, período de 1980 – 2007. (San Martín *et al* 2010).

Figura 4- Mapa de risco de dengue segundo critérios de saúde e ambientais (MS/ SVS/ 2011).

Figura 5 - Número de hospitalizações por febre hemorrágica do dengue (FHD) por idade e ano de ocorrência, Brasil, 1998–2007 (Teixeira et al 2008).

Figura 6 – Espectro clínico do dengue (WHO, 1997).

Figura 7 – Classificação revisada de dengue (WHO 2009) (Adaptado).

Figura 8 - Fluxograma de levantamento dos estudos para a Revisão Sistemática (Prisma, 2009).

Figura 9 – Fluxograma de exclusão dos casos.

Figura 10 - Distribuição dos casos por idade.

Figura 11- Distribuição dos controles por idade.

Figura 12 – Distribuição dos casos e controles segundo sintomas para suspeita de dengue.

Figura 13 – Distribuição de casos e controles segundo mediana da concentração de hematócrito por dia de doença.

Figura 14 – Distribuição de casos e controles segundo mediana do número de plaquetas por dia de doença.

Figura 15 – Distribuição de casos e controles segundo mediana do número de leucócitos por dia de doença.

Figura 16 – Distribuição de casos e controles segundo mediana da concentração de AST

por dia de doença.

Figura 17 – Distribuição de casos e controles segundo mediana da concentração de ALT

por dia de doença.

ABREVIATURAS

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

CCS/UFRJ – Centro de Ciências da Saúde/ Universidade Federal do Rio de Janeiro

CDC - Center for Diseases Control and Prevention

CIVD - Coagulação Intravascular Disseminada

DATASUS - Departamento de Informática do SUS

DC - Dengue Clássico (DC)

DCC - Dengue Com Complicações

DENCO - Dengue Control

DENV – Dengue Vírus

DENV 1 – Dengue Vírus 1

DENV 2 – Dengue Vírus 2

DENV 3 – Dengue Vírus 3

DENV 4 - Dengue Vírus 4

ENSP - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Farmanguinhos - Instituto de Tecnologia em Fármacos

FD - Febre Dengue

FHD - Febre Hemorrágica do Dengue

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

HCO₃ – Bicarbonato de Sódio

Hg – Hemoglobina

Ht – Hematócrito

HMJ - Hospital Municipal Jesus

IC - Intervalo de Confiança

IFF - Instituto Fernandes Figueira

IgM – Imunoglobulina da Classe M

IL-6 - Interleucina 6

IOC - Instituto Oswaldo Cruz

IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

IPPMG - Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira

LIRAA - Levantamento do Índice Rápido de Infestação por *Aedes aegypti*

Mac ELISA - M Antibody-Capture Enzyme-Linked Immunosorbent

NS1 – Nonstructural 1

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPS - Organización Panamericana de la Salud

OR – Odds Ratio

PA – Pressão Arterial

PCO₂ – Pressão de Gás Carbônico

PNCD - Programa Nacional de Controle do Dengue

PO₂ – Pressão de Oxigênio

PROCC - Programa de Computação Científica

PTT – Partial Thromboplastin Time (Tempo de Tromboplastina Parcial)

RNA - Ribonucleic Acid

RT-PCR - Reação da Transcriptase Reversa, seguida de Reação em Cadeia da Polimerase

RX – Radiografia

SCD - Síndrome de Choque do Dengue

SDRA – Síndrome da Disfunção Respiratória Aguda

SESDEC-RJ - Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro

SMS – Secretaria Municipal de Saúde

SMSDC - Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

T CD4 – Linfócito T Auxiliar CD4

T CD8 - Linfócito T Citotóxico CD8

TAP – Tempo de Protrombina Ativada

TDR/OMS - Programa de Treinamento e Investigação em Enfermidades

Transmissíveis/ Organização Mundial de Saúde

TNF α - Fator Necrotizante Tumoral Alfa

UERJ - Universidade Estadual do Rio de Janeiro

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

UI – Unidade Internacional

UPAS – Unidades de Pronto Atendimento

WHO - World Health Organization

1- INTRODUÇÃO

1.1- Dengue

O dengue é uma doença infecciosa febril de etiologia viral. Os vírus Dengue, de genoma RNA, pertencem à família Flaviviridae, gênero *Flavivirus*, existindo quatro diferentes sorotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV 4). Esses sorotipos são transmitidos aos humanos por meio da picada de artrópodes vetores do gênero *Aedes*, sendo as espécies *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) consideradas os potenciais vetores. O *Ae. aegypti*, o vetor mais importante, é cosmopolita, se distribui pelas regiões tropicais e subtropicais. Caracteriza-se como um mosquito de hábito doméstico e peridoméstico, de atividade diurna e grande capacidade de adaptação aos ambientes modificados pela ação antrópica, preferencialmente locais sombreados ou de penumbra. É importante destacar que sua frequência está associada aos locais com grande adensamento populacional. Apresenta importante capacidade antropofílica, ou seja, a preferência em realizar o repasto sanguíneo em humanos, o que desempenha com grande avidez. O outro potencial vetor, o *Ae. albopictus*, apesar de mostrar-se presente em ambientes urbanos, revela maior tendência em frequentar os ambientes extradomiciliares, aqueles com menor concentração humana e maior extensão da cobertura vegetal (Cunha & Nogueira *In*: Coura, 2005; Tauil, 2002; Honório, 2009).

O dengue se constitui como um importante problema de saúde pública. Está distribuído pelas regiões tropicais e subtropicais do planeta, sendo registrada sua ocorrência em mais de 100 países (Figuras 1 e 2). Estima-se que 50 milhões de pessoas sejam acometidas pela infecção anualmente, com cerca de 20.000 óbitos e 2,5 bilhões estejam sob risco de se infectar (Guzmán & Kourí, 2002). Constitui-se uma doença emergente de preocupação em nível internacional, com implicações para a segurança da saúde pública, resultante da sua rápida disseminação entre as populações humanas, além das fronteiras geográficas (World Health Organization, 2009). Devemos considerar que o dengue traz impactos não somente no contexto da saúde, mas, também no aspecto socioeconômico das populações onde ocorre.

Figuras 1 e 2 - Países ou áreas de risco de transmissão de dengue (Center for Diseases Control and Prevention - CDC 2011).



1.2- Aspectos Epidemiológicos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem registros de doença compatível com dengue no mundo desde o século 17, e mesmo antes, há a descrição de doença similar em vários continentes. Durante a Segunda Guerra Mundial observou-se a

circulação de vários sorotipos virais no Sudeste Asiático, e desde então, o acelerado processo de urbanização com infraestrutura inadequada, gerando desorganização na ocupação do espaço urbano, tem contribuído para que a região apresente uma grande concentração de casos da doença. A febre hemorrágica do dengue (FHD) foi pela primeira vez descrita nas Filipinas e Tailândia na década de 50, quando se iniciaram as epidemias. Nesta região, atualmente, estima-se a ocorrência de 500.000 novos casos de FHD por ano, sobretudo em crianças (WHO, 1997). Cerca de 1,8 bilhão da população sob risco de dengue em todo o mundo vive em regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. O Plano Estratégico do Dengue para ambas, desencadeado entre 2008 – 2015, foi preparado em consulta aos países membros diante da ameaça crescente da doença, que revela expansão geográfica para novas áreas, e, objetiva reverter a tendência de crescimento, procurando melhorar a detecção e conter surtos de forma rápida, evitando assim, sua propagação (WHO, 2009).

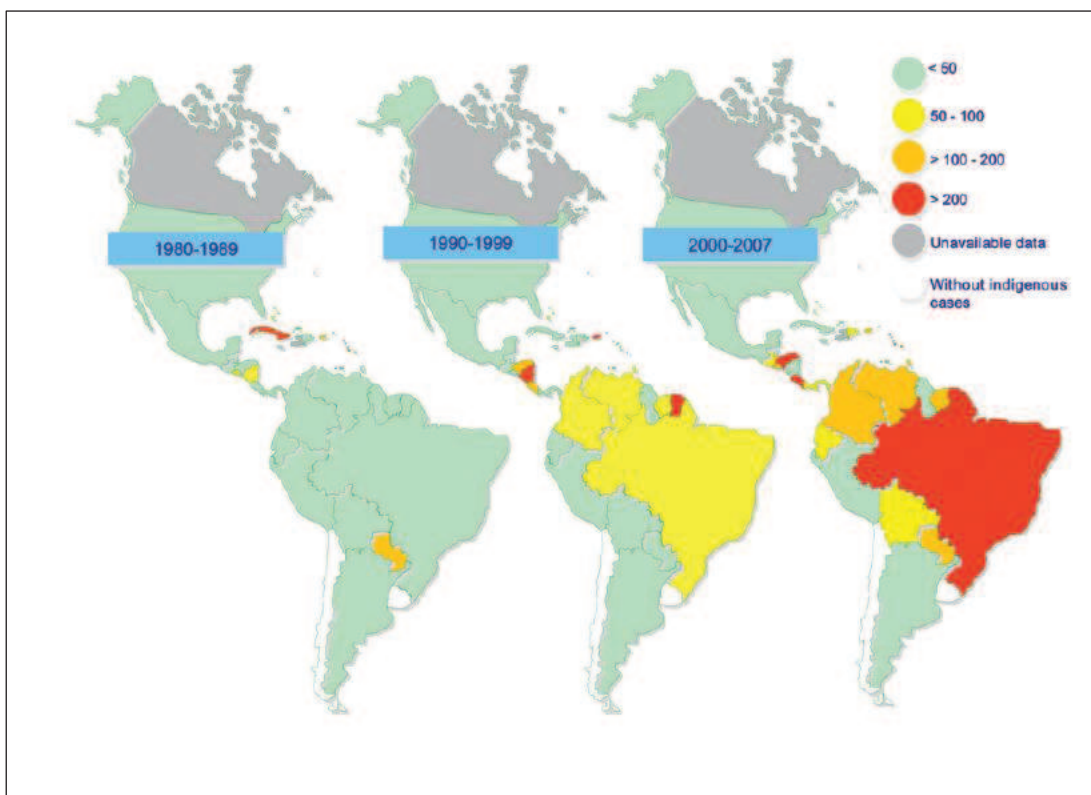
No Peru foi assinalada uma doença semelhante ao dengue em 1818, constituindo a primeira epidemia registrada no continente americano. . Foram também verificadas possíveis epidemias atribuídas ao dengue na Colômbia, Venezuela, região do Caribe e Estados Unidos entre 1827 e 1828 (Schneider, 2001). Campanhas de controle empreendidas nas décadas de 40 e 50, com o advento do DDT, conseguiram eliminar o vetor da região. Todavia, na década de 60, observou-se nova introdução do mosquito na América Central e do Sul e a intensificação da circulação viral com a emergência dos vírus Dengue 1 (DENV-1) e vírus Dengue 2 (DENV-2), resultando na ocorrência de epidemias de dengue clássico (WHO, 2002). A primeira epidemia de febre hemorrágica do dengue nas Américas ocorreu em Cuba no ano de 1981, causada pelo Dengue vírus 2, atingindo grande parte da população, com 158 óbitos. Ao longo do tempo, o que se tem observado, é a manutenção do risco, devido à circulação simultânea de vários sorotipos em uma mesma localidade, de novas epidemias de formas graves (Kouri *et al*, 1986; Kouri, 2006). A situação do dengue nas Américas, nos últimos 22 anos, revela uma tendência ascendente com picos epidêmicos que, em geral, se repetem a cada 3 a 5 anos e que têm sido regularmente maiores que os precedentes. Essa situação pode estar relacionada ao acúmulo de suscetíveis, à virulência e patogenicidade das cepas, bem como aos fatores socio-ambientais que incrementem a presença do vetor, estabelecendo assim, o contato humano-mosquitos mais próximo e intenso.

A observação da evolução dos casos de dengue e FHD nas Américas entre os anos de 2000 a 2006 demonstra altas taxas de incidência no Brasil, variando de 452,4\100.000 (2002) a 65,4 (2004) Destacam-se ainda Costa Rica atingindo a taxa de

1165,2\100.000 (2005); Honduras com taxa de 490,8\100.000 (2005); Colômbia com taxa de 272,7\100.000 (2001) e Bolívia que atingiu a 369,5\100.000 (2004) (Gómez-Dantés & Willoquet, 2009). Registra-se tendência de aumento das formas graves da doença na região das Américas, com 38.627 casos graves notificados em 2008 e aumento da taxa de letalidade, com importante participação do Brasil (Organización Panamericana de la Salud - OPS, 2010). Entre 2001 e 2007, mais de 30 países das Américas notificaram um total de 4.332.731 casos da doença, com 106.037 casos de FHD, 1.299 óbitos e a taxa de letalidade para FHD de 1,2%. Os quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) circulam na região, em vários países, sendo que em 10 deles, Barbados, Colômbia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guiana Francesa, México, Peru, Porto Rico e Venezuela, foram identificados simultaneamente em um ano todos os sorotipos, durante este período (WHO 2009).

A situação traz constante preocupação para as autoridades públicas, já que o número de países com incidência média superior a 100/100.000 aumentou em cinco vezes durante a década de 80, sete vezes durante os anos 90 e quinze vezes entre 2000-2007. Nesse período o Brasil foi o país que mais registrou casos da doença, entretanto, foi classificado na sexta posição quando considerados os casos de FHD. Cuba, durante os anos 80, vivenciou situação bastante preocupante, notificando expressivo número de casos de dengue e FHD. Até o ano de 2007 apenas Uruguai e Argentina ainda não haviam registrado casos autóctones, porém, no ano seguinte, foram notificados os primeiros casos de dengue na Argentina pelo sorotipo DEN-1 (San Martín *et al* 2010; OPS, 2009) (Figura 3).

Figura 3 - Incidência média de dengue nas Américas por 100.000, período de 1980 – 2007. (San Martín *et al* 2010).



Os primeiros relatos da doença em nosso país datam do século 19, por volta do ano de 1845 na cidade do Rio de Janeiro, tendo sido assinalada a primeira epidemia no Brasil entre 1851 e 1853. Desde a primeira década do século 20, o Brasil passou por um longo período sem registro de dengue, graças a esforços bem sucedidos de eliminação do vetor, *Ae. aegypti*, também responsável pela transmissão da febre amarela urbana, porém, epidemias foram registradas entre 1916 e 1923. Na década de 40 o vetor foi considerado eliminado em nosso país, que na época foi certificado pela OPS. Entretanto, em 1967 observou-se sua reintrodução no território brasileiro, a partir de outros países da América Latina e a disseminação para vários estados (Siqueira, 2005; Brasil, MS, SVS, 2009).

A circulação do vírus dengue no país foi comprovada a partir do isolamento dos vírus DENV1 e DENV4 de amostras do surto ocorrido na cidade de Boa Vista – Roraima em 1981/1982. A partir de 1986 tiveram início as primeiras epidemias no Sudeste, destacando-se o Rio de Janeiro, onde foi isolado o sorotipo 1 e posteriormente foram confirmados cinco casos fatais no Nordeste (principalmente Alagoas e Ceará)

(Nogueira *et al*, 1988; Cunha & Nogueira *In: Coura*, 2005). Em 1990/91 o Rio de Janeiro (RJ) foi palco de nova epidemia de Dengue e se observou a introdução do sorotipo 2 e a confirmação do primeiro caso de FHD por esse sorotipo. Nessa epidemia foram registrados 85.891 casos de dengue no Estado do RJ e 51.695 casos no município do RJ, com maior concentração na faixa de 15-49 anos (Cunha & Nogueira *In: Coura*, 2005; Brasil, MS, SVS, 2009).

No período 2001-2002 o dengue apresentou taxa de incidência de 335,3/100.000 no país, e observou-se aumento do número de casos de FHD com taxa de incidência de 2,9/100.000 (n=682) em 2001 e 12,9/100.000 (n=2714) em 2002, e letalidade de 4,25 e 5,52 respectivamente. (Siqueira, 2005). Em janeiro de 2001 o Estado do Rio de Janeiro mais uma vez apareceu como local de introdução de novo sorotipo no país, o DEN 3, e durante o primeiro semestre de 2002, ocorreu a maior epidemia observada no estado, com 288.245 casos notificados. Na capital foram notificados 150.321 casos, com taxa de incidência de 2356,3/100.000 (SMS/ RJ, 2003). Ocorreram 65 óbitos por dengue e 26 por FHD, resultando em taxa de letalidade de 0,05 e 3,8 respectivamente. Destaca-se a importante contribuição dos casos de febre hemorrágica do dengue dentre os óbitos ocorridos no município do Rio de Janeiro. Casali *et al*(2004) analisaram os dados do SINAN no período e verificaram que a evolução do quadro clínico para óbito foi 34,7 vezes maior no dengue hemorrágico que no dengue clássico. A média de idade para o dengue clássico e dengue hemorrágico foi 32,8 anos.

Dados do Ministério da Saúde comparando os casos notificados de Dengue por região e estado nos meses de janeiro de 2005 e janeiro de 2006 demonstram claramente a magnitude do problema na região sudeste, com aumento de 142,16% no número de casos notificados no Rio de Janeiro (n=287 em 2005 e n=695 em 2006) e em São Paulo, com variação de 227,42% (n=62 em 2005 e n=203 em 2006). Em 2006 foram notificados 31.054 casos de dengue no estado do RJ e 14.989 casos no município, com as maiores taxas de incidência nos meses de março (71/100.000), fevereiro (48,3/100.000) e abril (47,4/100.000), e importante concentração de casos (49,5%) na área de planejamento 4.0, que inclui Barra da Tijuca e Jacarepaguá. No ano de 2007 foram notificados 66.553 casos no estado do RJ e 26.810 casos no município, com as maiores taxas de incidência nos meses de abril (82/100.000), março (75,5/100.000) e maio (68,8/100.000) (Brasil, MS, 2007).

No ano de 2008 foram notificados no país até a semana 48, 787.726 casos suspeitos de dengue, sendo 4.137 casos confirmados de FHD e 223 óbitos por FHD, com taxa de letalidade de 5,39 e 17.477 casos de dengue com complicações (DCC),

com 225 óbitos e letalidade de 1,28 (Brasil, MS, 2008). Dados de internações registrados no Departamento de Informática do SUS (DATASUS) demonstram um importante aumento na proporção de internações por dengue em relação ao total de internações no país, chegando a 4,11 % do total geral em 2008. Dados registrados até a semana epidemiológica 26 em 2011 mostram que foram notificados 715.666 casos de dengue no país. A região Sudeste foi aquela que registrou o maior número de casos notificados (338.307 casos; 47%), seguida da Região Nordeste (157.297 casos; 22%), Norte (110.711 casos; 15%), Sul (56.930 casos; 8%) e Centro-Oeste (52.421 casos; 7%). Aproximadamente 75% (537.431) dos casos do país concentram-se em oito estados: Rio de Janeiro (137.335; 19%), São Paulo (111.406; 15%), Amazonas (57.117; 8%), Ceará (56.390; 8%), Paraná (55.029; 8%), Minas Gerais (49.883; 7%), Espírito Santo (39.683; 6%) e Bahia (30.588; 4%) (Brasil, MS, SVS, 2011).

No Estado do Rio de Janeiro, foram registrados 255.818 casos de dengue em 2008, sendo 82.990 classificados como dengue clássico, 15.723 como FHD e 263 óbitos. (SESDEC-RJ, 2010; Brasil, MS, SVS, 2011). A taxa de letalidade por FHD no período 2007-2009 foi 4,3% (2007), 1,7% (2008), 2,4% (2009). No ano de 2008, o município do Rio de Janeiro notificou 120.921 casos da doença (51% das notificações do estado) e foram observadas altas taxas de incidência do agravo, principalmente nos meses de março (777,8\100.000), abril (660,1\100.000) e fevereiro (254,0\100.000). Ocorreram 1.807 casos de FHD, com 95 óbitos (SMSDC/RJ, 2008). A taxa de letalidade por FHD no período foi 13,7% (2007), 5,2% (2008), 22,2% (2009).

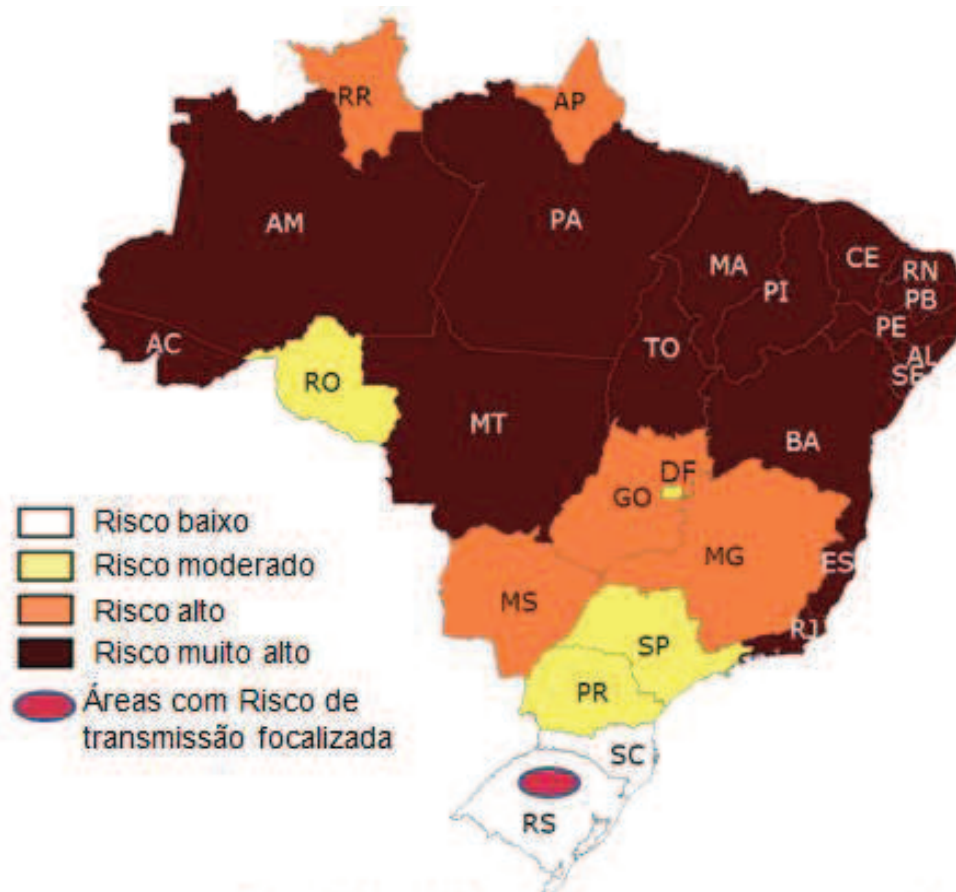
Entre 2010 e 2011 houve um aumento de 58,9% de casos graves no estado do Rio de Janeiro, 2034 (2010) e 3232 (2011) respectivamente e aumento de 157,6% de óbitos (2010: 33 e 2011: 85) registrados até a semana 26. No município do Rio de Janeiro observou-se tendência de aumento de casos notificados desde o final de 2010, com 11.934 casos notificados em 2011, até o mês de março (Brasil, MS/ SVS, 2011).

A análise dos períodos epidêmicos do ponto de vista do sorotipo circulante evidencia aspectos relevantes. A introdução de DENV-3, em 2001 resultou na maior epidemia até aquela época com aumento da gravidade, sendo que metade dos casos fatais foram relacionados a infecções primárias, indicando a maior virulência desse sorotipo (Nogueira *et al.*, 2005). Especula-se ter ocorrido no verão de 2008 no Rio de Janeiro um aumento da incidência de casos graves pela predominância de DENV-2, oito anos após a introdução do DENV-3 (No ano de 2010 foi confirmada a circulação do sorotipo DENV-4 em Boa Vista, Roraima, quando detectou-se o primeiro caso autóctone de dengue por esse sorotipo. Posteriormente, no início de 2011, foram

confirmados casos de dengue por DENV-4 em Belém e Manaus respectivamente (Brasil, MS, 2011). No início de abril de 2011, foi confirmada a transmissão desse sorotipo na região de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, com o registro de 11 casos autóctones (SES-SP, 2011).

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Controle do Dengue (PNCD), lançou, a partir do primeiro semestre de 2006, o Plano de Contingência, voltado fundamentalmente para a área da assistência, visando à organização dos serviços, integrando a atenção primária à alta complexidade (Brasil, MS, SVS, 2002). Este plano deveria ser adequado à realidade de cada município, organizando a assistência para garantir o acesso precoce aos serviços de saúde, capacitar equipes para o diagnóstico e atendimento, estabelecer o sistema de referência e integrar a rede laboratorial. O Ministério da Saúde tem realizado o acompanhamento sistemático da implantação dos planos de contingência estaduais para enfrentar epidemias de dengue nos 16 estados que apresentam maior risco. O mapa de risco do dengue considera seis critérios básicos, dos quais quatro são do setor Saúde – Incidência atual de casos; incidência de casos nos anos anteriores, índices de infestação pelo *Ae. aegypti* (LIRAA) e sorotipos em circulação. O quinto critério é ambiental – cobertura de abastecimento de água e coleta de lixo; e o último é demográfico – densidade populacional (Figura 4).

Figura 4- Mapa de risco de dengue segundo critérios de saúde e ambientais (MS/ SVS/



OBS 1: O mapa não considera a dispersão do DEN-4 para outros estados
OBS 2: SC nunca teve transmissão autóctone de dengue

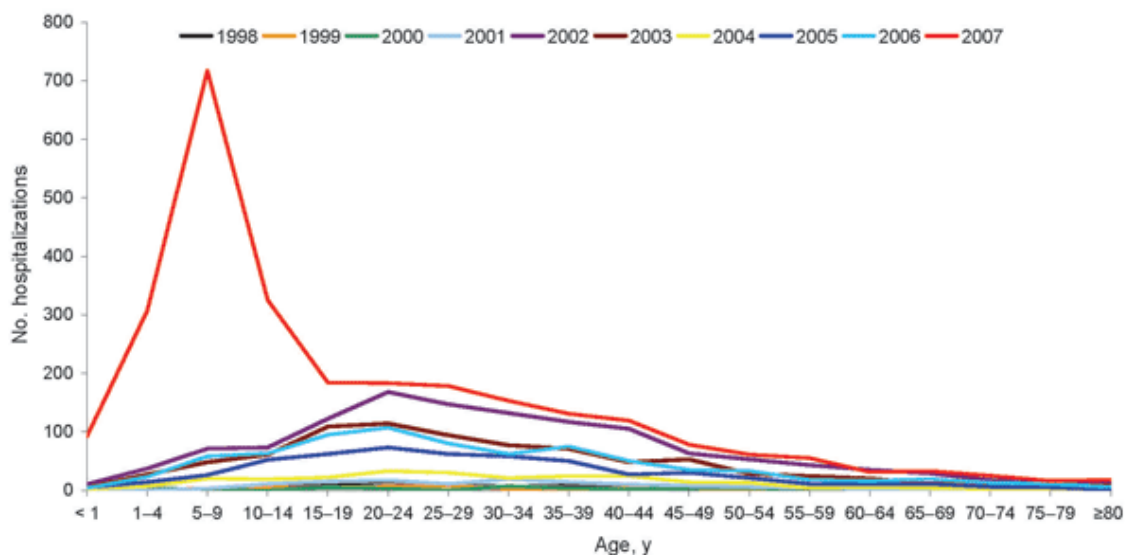
2011).

Em vinte e cinco anos de ocorrência do dengue no país observou-se um período caracterizado por ondas epidêmicas esporádicas e localizadas (1986 – 1993), e a partir do período 1994 – 2002, sucessivas epidemias que progrediram a uma situação de hiperendemicidade em vários centros urbanos. De modo geral a situação do dengue no país aponta para um aumento taxa de incidência (117,2/100.000 em 1998 a 416,0/100.000 em 2008) e chama a atenção o aumento da taxa de hospitalização indicando maior gravidade dos casos (4,0/100.000 em 1998 a 31,3/100.000 em 2002) (Siqueira, 2005). O Brasil contribui com aproximadamente 80% dos casos de dengue ocorridos nas Américas (Halstead, 2006).

O perfil epidemiológico dos casos de dengue e febre hemorrágica do dengue no Brasil caracterizava-se pelo acometimento preferencial de adultos na faixa de 20-40 anos, ao contrário do Sudeste Asiático, onde há predominância de casos, sobretudo de FHD, em crianças (WHO, 2002; Teixeira *et al*, 2008). A partir do ano de 2007 foi observada uma mudança no padrão de ocorrência da FHD no Brasil, com 2706 casos

notificados e mais de 53% dos casos e hospitalizações em crianças menores de 15 anos (Teixeira *et al*, 2008) (Figura 5).

Figura 5 - Número de hospitalizações por febre hemorrágica do dengue (FHD) por idade e ano de ocorrência, Brasil, 1998–2007 (Teixeira *et al* 2008).



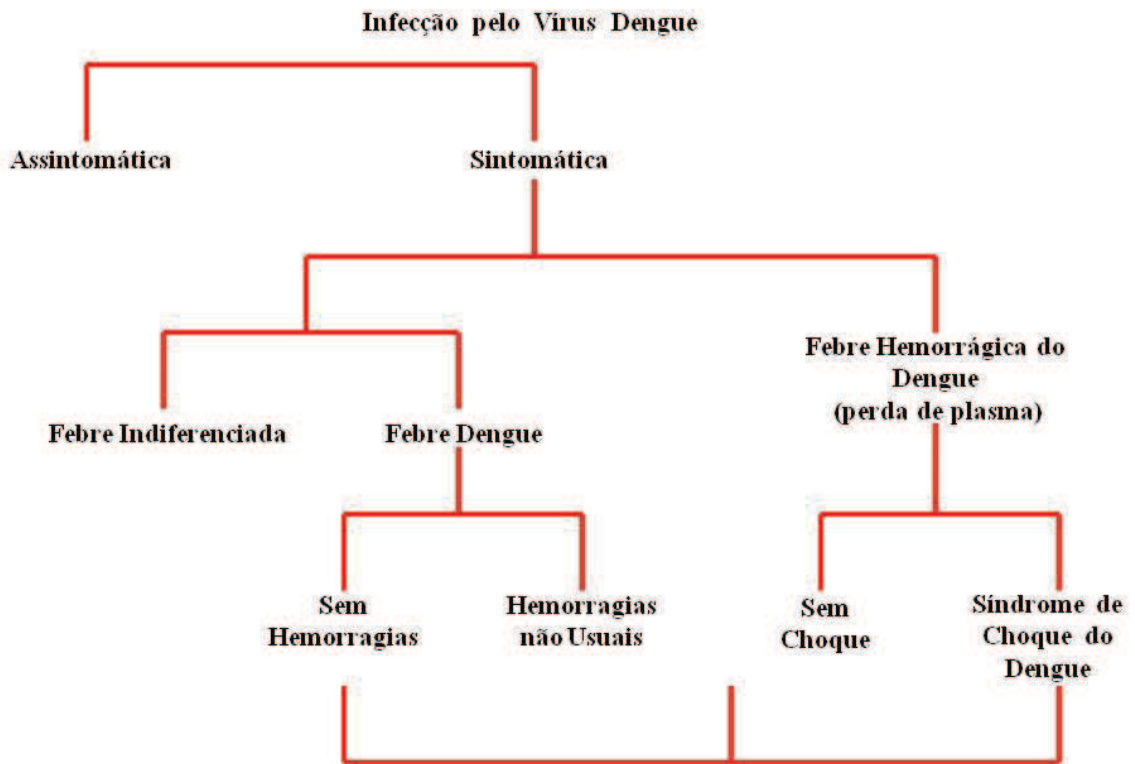
A dispersão do vetor e dos vírus, principalmente ao longo dos últimos 25 anos, resultou em importante hiperendemicidade nos grandes centros urbanos, tendo como pano de fundo o crescimento populacional, a ausência de planejamento urbano e moradias precárias sem condições adequadas de saneamento. A ocupação desordenada do espaço urbano, somada ao aumento da velocidade de transmissão em um mundo globalizado e com maior acesso a viagens aéreas, podem efetivamente ter contribuído para a reemergência do dengue e emergência de epidemias de febre hemorrágica do dengue em outras regiões do mundo (Rigau-Pérez *et al*, 1998; Guzmán & Kourí, 2002). As medidas de controle preconizadas devem ter por base os dados da vigilância epidemiológica, garantindo a oportunidade das ações de campo na vigência das epidemias e subsidiando as medidas preventivas de caráter ambiental e educativo nos períodos endêmicos. Essas devem ser integradas à vigilância entomológica, embora os resultados de estudos apontem transmissão para índices de infestação predial menor do que 1% (Teixeira, 2005) e à vigilância virológica, com base em coletas de amostras em unidades sentinela, e em casos febris de causa indeterminada, incluindo os óbitos. Desde sua reintrodução no Brasil em 1976, o *Ae. aegypti* se disseminou pelo País

devido às condições socioambientais, aliadas à ineficiência dos programas de combate ao vetor (Almeida *et al*, 2009).

1.3- Aspectos Clínicos

A infecção pelo vírus dengue apresenta um amplo espectro clínico, variando desde formas assintomáticas até quadros graves com hemorragia e choque, podendo evoluir para óbito (Figura 6). O período de incubação varia de 2 a 15 dias, sendo, em geral de 4 a 7 dias. O dengue clássico (DC) ou febre dengue (FD) é uma doença normalmente benigna, de baixa letalidade e autolimitada. Caracteriza-se pela presença de febre somada a pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, mialgia, dor retro orbitária e artralgia. Pode ainda cursar com manifestações digestivas como náuseas, vômitos e dor abdominal, manifestações cutâneas no período febril ou de defervescência, além de manifestações hemorrágicas, descritas em 5 a 30% dos casos (Rigau-Pérez *et al*, 1998 & WHO, 1997) e em 19,8% dos casos durante epidemia por sorotipo 1 no Rio de Janeiro (Marzochi, 1991). A fase de convalescença pode durar semanas com debilidade física e apatia. Os exames laboratoriais inespecíficos podem estar alterados, ocorrendo por vezes leucopenia (2000 /mm³ ou menos), com discreta linfocitose e desvio à esquerda (Cunha & Nogueira *In*: Coura, 2005).

Figura 6 – Espectro clínico do dengue (WHO, 1997).



A febre hemorrágica do dengue (FHD) apresenta inicialmente sintomas semelhantes ao dengue clássico, em geral, até a fase de defervescência da febre, entre o terceiro e sétimo dia de doença, quando se instalam manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas (prova do laço positiva), trombocitopenia e sinais de hipotensão, podendo evoluir para o choque. O mecanismo fisiopatológico que determina a sua gravidade consiste no extravasamento de plasma do espaço vascular para espaços intersticiais e serosas, resultando em hipoproteïnemia, principalmente hipoalbuminemia e hemoconcentração. A FHD pode cursar com sinais de alarme que apontam para a síndrome de extravasamento capilar, que pode resultar em hipovolemia e aumento da probabilidade de choque. Estes foram inicialmente definidos como: dor abdominal intensa, vômitos persistentes, agitação ou letargia e queda brusca de temperatura, passando de febre a hipotermia. O reconhecimento precoce dos sinais de alarme e a instituição oportuna da terapêutica adequada podem contribuir para a diminuição da letalidade, que pode se manter entre 0 e 2%. Entretanto, uma vez instalado o choque a taxa de letalidade pode aumentar expressivamente, variando de 12 até 44% (Rigau-Pérez *et al*, 1998; Guzmán & Kourí, 2002).

Outra forma clínica, denominada dengue com complicações (DCC), tem sido utilizada pelo Ministério da Saúde do Brasil para classificar os casos e óbitos que não se enquadram nos critérios da OMS de FHD, mas cuja classificação como dengue clássico é insatisfatória. A presença de um dos achados a seguir caracteriza o quadro: alterações graves do sistema nervoso, disfunção cardiopulmonar, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a 50.000/mm³, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global ou inferior a 1.000/mm³.

O dengue pode cursar com manifestações atípicas: disfunção miocárdica (miocardites e distúrbios de condução); manifestações neurológicas (encefalopatia, encefalites, meningite asséptica, hemorragias intracranianas, trombozes, mono/polineuropatias, mielites, síndrome de Guillain Barré); alterações gastrointestinais e hepáticas (insuficiência hepática, hepatite fulminante, colecistite acalculosa, pancreatite aguda, diarreia febril), manifestações renais (síndrome urêmica hemolítica, insuficiência renal), alterações músculo-esqueléticas e de linfonodos (miosites, rhabdomiólise, ruptura espontânea do baço, linfonodos infartados) (Gulati & Maneshwari, 2007; Agarwal, 2009). São consideradas complicações: encefalopatia pós CID, sepse, pneumonia, outras infecções.

A Classificação clínica originalmente proposta pela OMS define como critérios para a febre hemorrágica do dengue a presença de todos os seguintes parâmetros: febre ou história aguda de febre; manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas (prova do laço positiva); trombocitopenia <100.000 mm³; evidência de extravasamento de plasma por aumento da permeabilidade vascular com pelo menos um dos seguintes sinais: aumento de hematócrito > 20% acima da média para a população, queda no hematócrito após reposição de volume \geq 20% em relação ao basal; efusão pleural ou ascite e hipoproteinemia. De acordo com a gravidade a FHD pode ser classificada em: grau I (febre acompanhada de sinais e sintomas inespecíficos, tendo como única manifestação hemorrágica a prova do laço positiva); grau II (hemorragias espontâneas leves somadas aos sinais e sintomas descritos para o grau I); grau III (colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial e hipotensão, pele pegajosa e fria e agitação); grau IV (choque profundo com pressão arterial e pulso imperceptíveis) (WHO, 1997).

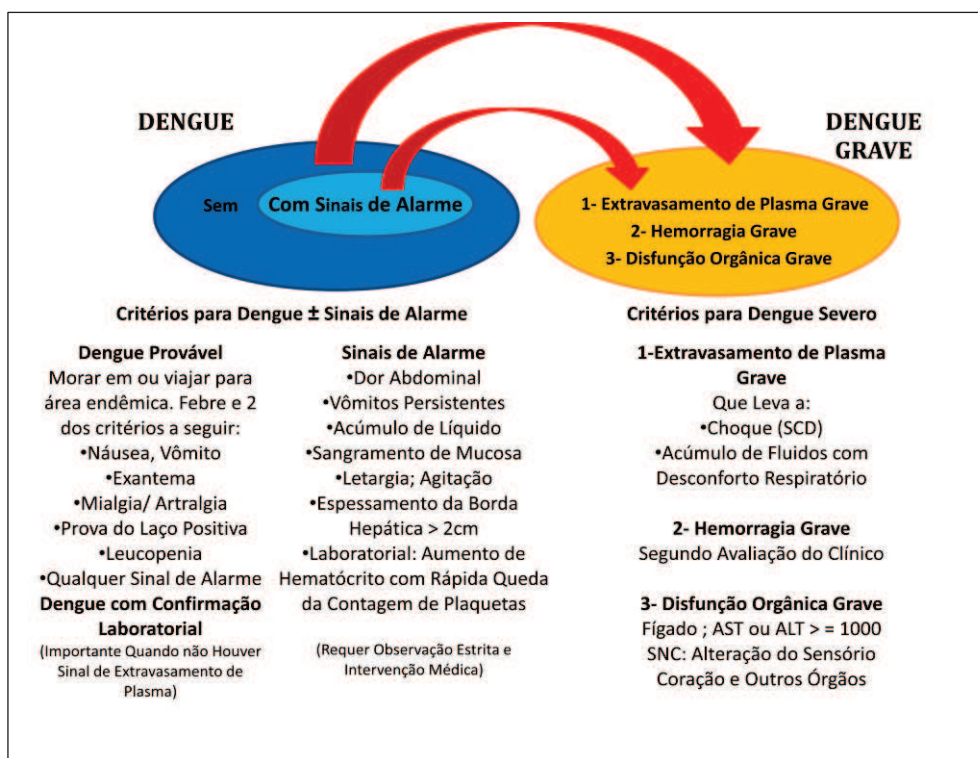
Para a definição de síndrome de choque do dengue (SCD) a classificação da OMS define que todos os critérios para a febre hemorrágica do dengue têm de estar presentes e somados a estes a evidência de falência circulatória manifestada por pulso

rápido e fraco e diminuição da pressão de pulso (<20mmHg) ou hipotensão para a idade e extremidades frias e agitação (WHO, 1997).

Vários estudos têm discutido a utilidade da classificação da OMS, principalmente sob o ponto de vista de utilidade clínica, uma vez que apresenta critérios rígidos, dependentes de parâmetros laboratoriais nem sempre prontamente disponíveis; não inclui outras formas graves como encefalite, miocardite e hepatite grave (Setiati *et al*, 2007; Balmaseda *et al*, 2005; Rodrigues *et al*, 2005) e é feita após o desfecho da infecção viral, sem aplicabilidade para o manejo clínico.

Uma nova classificação clínica do dengue surgiu como proposta do Programa de Treinamento e Investigação em Enfermidades Transmissíveis da Organização Mundial de Saúde (TDR\OMS) em 2009. O estudo multicêntrico para avaliação da proposta conduzido por um grupo de colaboradores estudiosos do dengue em países da Ásia e América Latina visou à obtenção de dados de um número grande de doentes com dengue confirmado para avaliação da classificação e identificação de sinais de alarme e sua aplicação para melhorar o protocolo de manejo de casos de dengue. Os resultados demonstraram grande potencial da nova classificação para facilitar a abordagem clínica dos casos e a vigilância (Barniol *et al*, 2011; Alexander *et al*, 2011). A OMS define dengue grave como perda de plasma que pode levar ao choque (síndrome de choque do dengue) e/ou acúmulo de fluido com ou sem desconforto respiratório e/ou sangramento grave e/ou dano severo de órgãos (WHO, 2009). Algumas questões já são consenso, tais como: o dengue constitui uma única entidade nosológica, com diferentes apresentações clínicas e frequentemente com evolução clínica e desfechos não previsíveis; a classificação em graus de gravidade tem um alto potencial para a utilização na prática clínica, assim como para a notificação mais consistente aos sistemas de vigilância e finalmente como desfecho a ser mensurado para ensaios clínicos de drogas e vacinas (Figura 7).

Figura 7 – Classificação revisada de dengue (WHO 2009) (Adaptado).



A patogênese da FHD e SCD ainda é controversa. Algumas hipóteses para a ocorrência da febre hemorrágica do dengue têm sido postuladas a partir de estudos realizados desde a década de 60. A teoria da infecção sequencial sugere que a infecção prévia por um sorotipo do vírus dengue (ativa ou passiva) levaria, em uma segunda infecção, à formação de imunocomplexos com os vírus, facilitando a penetração do agente nos fagócitos mononucleares, resultando em infecção celular seguida de replicação viral e disseminação a outras áreas, um fenômeno conhecido como imunoamplificação (Halstead, 1988). Anticorpos heterólogos preexistentes reconheceriam o vírus infectante e formariam complexos antígeno-anticorpo que se ligariam a receptores FC na membrana celular de leucócitos e se internalizariam, especialmente em macrófagos. Entretanto, sendo o anticorpo heterólogo, o vírus não seria neutralizado e se replicaria livremente, uma vez dentro do macrófago. Ou seja, os anticorpos em concentrações subneutralizantes impediriam a reinfeção pelo mesmo sorotipo que estimulou a sua produção e, paradoxalmente, facilitariam a infecção por outros sorotipos. Esta hipótese, explica a amplificação da infecção e a replicação viral nas células da linhagem mononuclear em outras áreas do corpo tais como a medula óssea, o fígado e o baço. Na vigência da infecção secundária os linfócitos T CD4 heterólogos se proliferariam e produziram interferon gama, aumentando o número de fagócitos infectados em resposta à infecção por dengue. Os fagócitos seriam lisados

pelos linfócitos TCD4 e TCD8 que produziriam e secretariam mediadores vasoativos causando aumento da permeabilidade vascular e levando à hipovolemia e choque. Dentre os mediadores detectados em altos níveis séricos em pacientes com FHD/SCD estão o fator necrotizante tumoral alfa ($TNF\alpha$), que causa dano vascular por meio da ativação de células inflamatórias e provoca trombocitopenia e a interleucina 6 (IL-6), que é pirogênica (Cunha & Nogueira, 2005; Gubler, 1998). O fenômeno da imunoamplificação tem sido demonstrado em diversos modelos *in vitro*. Além disso, a transferência passiva de anticorpos tem demonstrado aumento significativo na carga viral em modelos animais de infecção por vírus dengue e West Nile, assim como progressão mais rápida à doença em experimentos com desafios heterólogos realizados com vírus da encefalite japonesa e encefalite de Murray Valle. Estes estudos sugerem que a amplificação é um fenômeno de opsonização em que os anticorpos aumentam a eficiência de ligação do vírus à superfície da célula, porém outros mecanismos podem estar implicados (Pierson & Diamond, 2009).

Kouri *et al* (1989), ao estudarem a epidemia de Cuba de 1981, propuseram a chamada hipótese integral, que considera a teoria da imunoamplificação (Halstead, 1988) e o critério de Rosen (1977) quanto à importância da virulência da cepa, aliados a fatores individuais (sexo, idade, raça, estado nutricional, co-morbidades, intensidade da resposta); epidemiológicos (população suscetível, alta densidade vetorial, intervalo entre as infecções, seqüência de sorotipos, circulação viral) e do vírus (sorotipo, virulência da cepa) (Torres, 2005). Na epidemia de 1997, em Cuba, Kouri *et al* (1998) puderam observar que 98% dos casos de FHD\SCD e 92% dos óbitos ocorreram, nos casos de infecções sequenciais, com intervalo de tempo de 16 anos entre as epidemias.

No Brasil o Ministério da Saúde elaborou uma proposta de estadiamento clínico para DC/FHD/SCD, em quatro grupos (A, B, C ou D), considerando que a doença se apresenta de forma dinâmica, podendo evoluir de um grupo a outro durante seu curso. No grupo A os casos se apresentam com febre acompanhada de dois sintomas inespecíficos e história epidemiológica compatível, não há sinais de sangramento ou de alerta. No Grupo B situam-se os casos com febre acompanhada de dois sintomas inespecíficos e história epidemiológica compatível, manifestações hemorrágicas e prova do laço positiva, sem repercussão hemodinâmica e ausência de sinais de alerta. Nos Grupos C e D são classificados os casos de febre acompanhada de dois sintomas inespecíficos e história epidemiológica compatível, manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes, e presença de sinais de alerta e/ou choque. A conduta frente aos casos deve ter por base esta classificação, variando desde o acompanhamento

ambulatorial e hidratação oral no Grupo A, até a internação em unidades de terapia intensiva nos Grupos C e D (Brasil, MS, 2005).

A suspeita clínica de dengue torna-se difícil em períodos não epidêmicos, frente à inespecificidade dos sintomas e à ampla possibilidade de diagnósticos diferenciais, sobretudo nas crianças. A maioria das infecções por dengue nas crianças é assintomática ou oligossintomática, apresentando-se como uma síndrome febril, com sinais e sintomas inespecíficos, tais como apatia, sonolência, recusa da alimentação, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas (Brasil, MS, SVS, 2009). Rodrigues *et al* (2005) avaliaram a frequência de sinais e sintomas e alterações laboratoriais sugestivos de dengue em crianças com doença febril aguda de 1 a 12 anos atendidas no Centro Geral de Pediatria da Fundação Hospitalar de Minas Gerais, durante epidemia de dengue e três a seis meses após a epidemia. Encontraram associação próxima do nível de significância para o exantema e elevação da AST.

A atuação integrada das equipes de vigilância epidemiológica e de assistência, por meio do acompanhamento sistemático das notificações da doença e da divulgação oportuna da informação epidemiológica relativa à ocorrência de casos confirmados é fundamental para orientar os clínicos na suspeita diagnóstica e para o monitoramento e controle da doença. Assim, o diagnóstico laboratorial do dengue torna-se recurso indispensável para orientar as intervenções clínico-epidemiológicas.

O diagnóstico laboratorial pode ser feito basicamente por três métodos: isolamento viral em cultivo de células (inoculação de soro da primeira semana em linhagens de células de mosquito); detecção do ácido nucléico (RT-PCR no soro, tecidos ou líquido); e determinação de anticorpos específicos (captura de anticorpos IgM – Mac ELISA). É também possível utilizar técnicas imunohistoquímicas em material de necropsia. Mais recentemente tem sido usada a identificação de antígeno não estrutural de superfície, a proteína viral NS1, no soro, através da técnica de ELISA ou imunocromatografia (Cunha & Nogueira *In*: Coura, 2005; Brasil, MS, SVS, 2005).

Para a reversão desta tendência de aumento de epidemias de dengue e incidência de FHD, é necessário organizar um sistema de vigilância que seja sensível, permitindo a notificação de casos suspeitos dentre as doenças febris agudas, a detecção precoce de surtos e epidemias e o monitoramento dos vírus circulantes, com coleta de amostras para identificação do vírus. É possível que os dados de notificações estejam ainda subestimados pela deficiência nos sistemas de vigilância e dificuldade de diagnóstico (clínico e laboratorial). A estratégia de vigilância a ser utilizada deve ter a sensibilidade necessária para captar possíveis casos mesmo que não fechem a definição de caso

suspeito, mas com a necessária especificidade conferida pelo acesso ao diagnóstico laboratorial, fundamental para o monitoramento da circulação viral e caracterização do sorotipo (Siqueira *et al*, 2005; Marzochi, 2004; Teixeira *et al*, 2005).

A não disponibilidade de uma vacina coloca as ações de controle do vetor como a principal estratégia de prevenção de epidemias de dengue. O monitoramento de epidemias recorrentes e casos graves isolados em períodos endêmicos pressupõem um sistema de vigilância ativo e integrado à rede assistencial. As medidas de controle preconizadas devem ter por base os dados da vigilância epidemiológica, garantindo a oportunidade das ações de campo na vigência das epidemias e subsidiando as medidas preventivas de caráter ambiental e educativo nos períodos endêmicos. Essas devem ser integradas à vigilância entomológica, embora os resultados de estudos apontem transmissão para índices de infestação predial menor do que 1% (WHO, 2002; Teixeira *et al*, 2005), e à vigilância virológica, com base em coletas de amostras em unidades sentinela, e em casos febris de causa indeterminada, incluindo os óbitos.

1.4- Dengue em crianças

Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar a diferença de padrão epidemiológico do dengue na região das Américas em comparação ao Sudeste Asiático. No Sudeste Asiático o dengue é uma doença predominantemente infantil, sendo comumente observados casos graves em crianças. Nas Américas a expressão clínica mais comum era o dengue clássico em adultos, padrão predominante no Brasil, até o ano de 2007. Os vírus dengue se apresentam de forma endêmica no Sudeste Asiático desde a segunda guerra mundial. Esta reuniu condições para a disseminação dos quatro sorotipos virais, que se tornaram endêmicos e para o aumento da população do vetor. Na década de 50 foram notificados casos graves (FHD/SCD) na Tailândia e Filipinas e em 58 a etiologia foi atribuída ao vírus dengue (Halstead, 2006). O padrão epidemiológico observado nos casos de FHD era de uma doença de crianças, sendo 5 anos a idade modal de internação na Tailândia. Após sucessivas epidemias por diferentes sorotipos do vírus dengue - DEN 1, 2 e 3, o Brasil manteve, até 2007, o domínio de casos de febre dengue em adultos. Com a mudança no padrão de transmissão do dengue no Brasil, ocorreu não somente um deslocamento da incidência de casos para a faixa de menores de 15 anos, mas também um aumento da proporção de casos graves (Teixeira *et al*, 2008). No Brasil, as hospitalizações por FHD em menores de 15 anos aumentaram de 9,5% em 1998 a 46,2% em 2007 (Teixeira *et al*, 2009). Na epidemia que afetou o Estado do Rio de Janeiro durante os primeiros meses de 2008, foram notificados mais

de 158.000 casos e realizadas mais de 9.000 internações. Chamou a atenção o fato de que 36% dos óbitos por dengue grave ocorreram na faixa etária de < 15 anos (Brasil, MS, SVS, 2008; Teixeira *et al*, 2009).

Halstead (2006) apontou os fatores genéticos, e possíveis falhas no diagnóstico clínico para definição de caso como questões que contribuiriam para a diferença observada entre o Sudeste Asiático e a região das Américas, entretanto Teixeira *et al* (2008) consideram tais fatores insuficientes para explicar a súbita mudança então observada no Brasil. Esta mudança de perfil, na direção do perfil observado no Sudeste Asiático, evoca questões de pesquisa. Além da diferença de apresentação clínica observada entre as regiões das Américas e da Ásia, agora a questão central reside nos fatores que podem ter contribuído para a mudança de padrão etário, considerando que a maior incidência em crianças seja mantida, como se observou em Cuba, Venezuela e Colômbia (Teixeira *et al*, 2008). Este cenário impõe desafios para o seu manejo clínico e controle e reveste-se de importância em um cenário de epidemia, quando o aumento da demanda impõe a necessidade de avaliação adequada e oportuna com encaminhamento correto dos casos.

O diagnóstico clínico de dengue em crianças pode ser dificultado, considerando a ampla possibilidade de doenças febris agudas que ocorrem nessa faixa etária. A detecção de possíveis fatores que possam concorrer não somente para a suspeita de dengue, mas principalmente para a indicação de internação são fundamentais para a adequada atenção à criança com dengue. Díaz-Quijano *et al* (2006) definiram como indicadores clínicos e laboratoriais precoces de dengue em crianças: ausência de rinorréia, eritema facial, contagem de leucócitos menor ou igual a 4.500mm^3 e sugeriram que a presença de pelo menos dois desses parâmetros já indicariam o diagnóstico precoce e a tomada de decisão para a terapêutica. No Brasil Rodrigues *et al* (2005) avaliaram a aplicabilidade do critério de caso suspeito do Ministério da Saúde para crianças e demonstraram que se o diagnóstico fosse realizado com base nesse critério, 49,2% das crianças do estudo, que foram confirmadas como dengue, não teriam sido identificadas, corroborando a observação clínica de que o quadro das crianças com diagnóstico de dengue é muito semelhante ao das crianças com outras doenças febris agudas. Setiati *et al* (2007) avaliaram a acurácia do sistema de classificação proposto pela OMS e sua aplicabilidade prática. Demonstraram sensibilidade de 86% para a classificação proposta pela OMS, menor que a sensibilidade apresentada pelas classificações modificadas propostas (88-99%) e com baixa concordância com a classificação intuitiva realizada pelos clínicos. Conforme já apresentado, foi realizada a

revisão da classificação da OMS pelo grupo que integra o estudo DENCO (*Dengue Control TDR\OMS*), que resultou em uma nova classificação binária da doença: dengue e dengue grave. Essa classificação enfatiza os sinais de alarme (dor abdominal, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos, sangramento de mucosas, letargia ou agitação) como importantes na identificação precoce do dengue grave e se encontra em fase de validação por meio de estudo multicêntrico (Torres, 2008; Barrioll *et al*, 2011).

1.5- Fatores associados à gravidade em crianças

Além das limitações colocadas para o diagnóstico clínico inicial, o monitoramento das condições clínicas em crianças internadas por dengue também tem sido objeto de discussão. Alguns estudos têm demonstrado a associação de parâmetros clínico-laboratoriais ao dengue grave. Estudo realizado na Tailândia com 165 crianças até 15 anos para avaliação dos fatores de risco associados à síndrome de choque do dengue demonstrou associação significativa entre a SCD e sangramento, infecção secundária por dengue e hemoconcentração 22% acima do hematócrito inicial (Tantracheewathorn & Tantracheewathorn, 2007). Um estudo realizado no Vietnã avaliou fatores clínicos e laboratoriais preditivos para a Síndrome de Choque do Dengue, sendo significativamente associados ao choque: dor abdominal, letargia, hepatomegalia, extremidades frias, hematócrito maior que 50% e contagem de plaquetas menor que 75.000mm^3 (Pham *et al*, 2007). A resposta secundária aos anticorpos foi observada mais frequentemente em crianças que evoluíram com SCD (Thein *et al*, 1997; Sangkawibha *et al* 1984). Estudo realizado na Índia avaliou marcadores de gravidade em crianças internadas em um hospital pediátrico terciário, na faixa etária de 4 meses a 12 anos. Foram comparadas as características clínicas e laboratoriais da febre hemorrágica do dengue e síndrome de choque do dengue. As variáveis que apresentaram associação significativa à SCD foram menor idade à admissão, alteração do sensório, íleo paralítico, e PTT (tempo parcial de tromboplastina) prolongado (Shah *et al*, 2004).

Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar a informação disponível sobre preditores potenciais de sangramento espontâneo. Os estudos revisados apontaram como principais alterações associadas ao sangramento espontâneo no dengue a plaquetopenia e as alterações nos mecanismos de coagulação. Dentre os sinais e sintomas a hipotensão e a prova do laço positiva poderiam ser considerados como indicadores de risco para o sangramento (Díaz-Quijano, 2008).

A observação dos achados descritos na literatura evidencia uma ampla variação de sinais e sintomas associados ao dengue grave em crianças, entretanto não parece haver ainda uma definição precisa acerca dos fatores que poderiam atuar como preditores para o dengue grave, nem mesmo considerando os sinais de alarme definidos pela classificação existente na literatura (WHO, 1997). Portanto, o presente estudo buscou contribuir para a investigação e definição dos fatores demográficos e clínico-laboratoriais associados ao dengue grave.

1.6- Justificativa

Durante o verão de 2007-2008, o estado do Rio de Janeiro (RJ), experimentou a epidemia de dengue mais grave já registrada em termos de morbidade e letalidade, especialmente entre as crianças, evidenciando uma mudança na idade padrão da doença no estado. Durante este período, 321.769 casos e 318 óbitos foram registrados, com 132 óbitos causados por FHD e SCD e 179 causadas por dengue inclassificável, identificado como dengue com complicações. Quase metade das 7.034 (48%) hospitalizações ocorreu em crianças de 0 a 15 anos de idade e 108 (34%) dos casos fatais ocorreram nessa faixa etária.

Diante deste cenário, coloca-se como prioridade a estruturação do sistema de saúde, por meio da organização dos serviços para a recepção e orientação das crianças e responsáveis, o referenciamento das crianças infectadas pelo vírus do Dengue (DENV), com sinais de gravidade, para monitorização e intervenção oportuna em serviços especializados e a capacitação dos pediatras para o reconhecimento dos casos potencialmente graves. Tais medidas revestem-se de importância na vigência de epidemias pela necessidade de avaliação qualificada e oportuna com encaminhamento adequado dos casos. É importante considerar que o dengue em crianças apresenta características clínicas distintas dos adultos, bem como pode ter o diagnóstico dificultado pela ocorrência de outras doenças febris agudas nesta faixa etária (Torres, 2005; Mendéz, 2003). Este estudo investigou os fatores demográficos e clínico-laboratoriais que podem se constituir como possíveis fatores associados à gravidade do dengue em crianças, visando auxiliar a decisão clínica e a organização do sistema de saúde para o cuidado aos pacientes.

Foi realizado um estudo caso-controle para avaliar os fatores demográficos e clínico-laboratoriais associados ao dengue grave em crianças internadas por dengue em três hospitais infantis terciários do município do Rio de Janeiro, no sentido de contribuir

para a intervenção precoce com recomendações do manejo clínico adequado dos casos potencialmente graves. Os hospitais selecionados constituem referência para casos graves e dispõem de leitos pediátricos de terapia intensiva.

A situação epidemiológica do dengue no país e em especial no Rio de Janeiro, e as mudanças no padrão de transmissão, perfil de gravidade e distribuição por faixa etária ocorridas a partir de 2007, colocaram na agenda de pesquisa a necessidade de ampliação do conhecimento sobre os casos graves em crianças, visando à adoção da terapêutica adequada e oportuna para a diminuição da letalidade. O impacto da doença em nível individual e coletivo na cidade e nos serviços de saúde do Rio de Janeiro, e de suas apresentações clínicas de maior gravidade, em especial na população de menores de 15 anos, reforçam a importância de estudos interdisciplinares que possam integrar o conhecimento sobre o agravo.

2- OBJETIVOS

2.1- Geral:

Investigar a associação das características demográficas, clínicas e laboratoriais dos casos de dengue em crianças internadas com formas graves, visando ao aprimoramento da qualidade do cuidado e da organização da assistência.

2.2- Específicos:

1- Sistematizar, a partir da literatura, o grau de conhecimento e a qualidade das evidências disponíveis sobre fatores determinantes de dengue grave em crianças.

2- Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de crianças menores de 18 anos internadas em três hospitais pediátricos de referência no município do Rio de Janeiro no período de novembro de 2007 a junho de 2008.

3- Identificar fatores associados à gravidade nos casos de dengue, na faixa etária de 0 a 18 anos, internados em três hospitais pediátricos de referência no município do Rio de Janeiro no período de novembro de 2007 a junho de 2008.

3- REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão Sistemática dos Fatores Clínicos e Laboratoriais Associados à Gravidade para o Dengue em crianças.

Mayumi D.Wakimoto¹, Luiz A.B. Camacho², Patrícia Brasil³.

Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio¹, Escola Nacional de Saúde Pública², Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas\Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Resumo

OBJETIVO Esta revisão teve por objetivo identificar os parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao dengue grave em crianças, para definição de preditores de gravidade que contribuíssem para a sistematização da assistência por meio da elaboração de protocolos para o adequado manejo clínico de crianças.

MÉTODO Revisão sistemática da literatura sobre fatores clínicos e laboratoriais associados ao dengue grave - síndrome de choque do dengue (SCD) ou febre hemorrágica do dengue (FHD III/IV) em crianças. Foram incluídos: estudos de diferentes desenhos, população de 0 a 18 anos, sem restrição de idioma e data de publicação.

RESULTADOS Dos 142 estudos inicialmente revisados foram selecionados 12 estudos. Destes, 6 eram estudos de coorte, 5 estudos caso-controle e 1 estudo transversal. Dos 12 estudos, 11 foram realizados em países do Sudeste Asiático e Índia e 1 em El Salvador. Os parâmetros incluídos nos modelos multivariados foram: letargia (OR:15,8; IC_{95%}:2,5–99,0), hepatomegalia (OR:7,5;IC_{95%}:1,3-43), hematócrito>50% (OR:13,5;IC_{95%}:2,1-85), sangramento(OR:5,1: IC_{95%}: 1,5-17,1), hemoconcentração > 22% do hematócrito de base(OR:15,5; IC_{95%}: 4,4-54,6), que constituem sinais de alerta definidos pela OMS. Também estavam associados à SCD: dengue vírus 2 (OR:4,94; IC_{95%}: 2,57-9,47), infecção secundária pelo vírus dengue (OR:21,8; IC_{95%}: 5,3-90,8) e obesidade (OR:3,0; IC_{95%}: 1,2-7,48).

CONCLUSÕES A revisão apontou como preditores clínicos sangramento, infecção secundária pelo vírus dengue, hepatomegalia e letargia. Os marcadores laboratoriais foram hemoconcentração e em menor grau a trombocitopenia.

3.1- Introdução

O dengue é um dos agravos de maior relevância para a saúde pública, distribuído em mais de 100 países tropicais e subtropicais, responsável por 50 milhões de pessoas infectadas anualmente e por cerca de 24.000 óbitos (Cunha & Nogueira In Coura, 2005; Gómez-Dantes & Willoquet, 2009). É uma enfermidade sistêmica e dinâmica, com um amplo espectro clínico, desde formas assintomáticas, até quadros graves com hemorragia e choque. Pode evoluir em três fases: febril (1º ao 5º dia de doença), crítica (entre o 5º e 7º dia) e de recuperação. Após a defervescência os pacientes podem melhorar ou apresentar o dengue grave, com sinais de alarme - dor abdominal intensa, vômitos persistentes, agitação ou letargia e queda brusca de temperatura, passando de febre a hipotermia. O mecanismo fisiopatológico que determina a gravidade da Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) consiste no extravasamento de plasma do espaço vascular para espaços intersticiais e serosas, resultando em hipoproteinemia, principalmente hipoalbuminemia e hemoconcentração. O reconhecimento precoce dos sinais de alarme e a instituição oportuna da terapêutica adequada podem contribuir para a diminuição da letalidade, mantendo-se entre 0 e 2%. Entretanto, uma vez instalado o choque, a taxa de letalidade pode aumentar expressivamente, variando de 12 até 44% (Guzmán & Kouri, 2002; Rigau-Pérez *et al.*, 1998).

O padrão clínico de ocorrência do agravo nas Américas tem sido de predomínio de dengue clássico em adultos, ao contrário do Sudeste Asiático, onde se observa o predomínio de FHD em crianças (Halstead, 2006; Teixeira *et al.*, 2008; Jain & Chaturvedi, 2010). No Brasil, a partir de 2007, observou-se não somente aumento dos casos de FHD (910 em 2006; 1586 em 2007; e 4195 em 2008), mas também aumento da incidência em menores de 15 anos (>53% dos casos) comparativamente aos períodos anteriores (MS, 2009; Teixeira, 2008; Barreto & Teixeira, 2008). Observou-se o deslocamento das internações para a faixa de menores de 15 anos a partir de 2007 (1998: 9,5% ; 2007: 46,2%) (SIH/MS). Em 2008, na epidemia que afetou o Estado do Rio de Janeiro, 47% do total de internações por dengue e 86% dos óbitos por dengue grave ocorreram em menores de 15 anos (MS, 2008; Teixeira, 2008; Barreto & Teixeira, 2008).

O objetivo deste estudo foi identificar os parâmetros clínicos e laboratoriais associados ao dengue com evolução desfavorável em crianças, visando a definição de preditores de gravidade. Considerando a escassez de revisões disponíveis sobre o tema, a sistematização das observações e da experiência fragmentada poderá contribuir para elaboração de protocolos para o adequado manejo clínico do dengue em crianças.

3.2- Métodos

Revisão sistemática da literatura sobre fatores clínicos e laboratoriais associados à evolução para o dengue grave, definido pela OMS (1997), foi conduzida em artigos publicados identificados nas bases Medline, por meio do Pubmed, Lilacs e BVS. A estratégia de busca combinou descritores (MeSH) e palavras do texto selecionados com base em pesquisa de artigos relacionados ao tema no Pubmed. Foram pesquisados artigos e teses em meio eletrônico ou físico e no banco de teses da Capes (Coordenação de pós-graduação do Ministério da Educação do Brasil).

3.2.1- Estratégia de busca

(dengue hemorrhagic fever[MeSH Terms] OR dengue shock syndrome[MeSH Terms] OR dengue/complications[MeSH Terms]) AND (risk[MeSH Terms] OR risk factors[MeSH Terms] OR prognos[MeSH Terms] OR predict*[Text Word] OR associat*[MeSH Terms] OR relation[Text Word]) AND (Child[MeSH Terms] OR Child, Preschool[MeSH Terms] OR Infant[MeSH Terms] OR adolescent[MeSH Terms] OR Infant, Newborn[MeSH Terms])*

Foram selecionados estudos de diferentes desenhos comparativos, sem restrição de idioma, com participantes do sexo masculino e feminino, na faixa etária de 0 a 18 anos. O *desfecho* analisado nos estudos foi o Dengue Grave nas seguintes apresentações: Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) III/IV ou Síndrome de choque do dengue (SCD), em que se observam sinais de falência circulatória; pressão convergente; pressão ou pulso não detectáveis e Hipotensão para a idade (PA sistólica < 80 mmHg em menores de 5 anos ou < 90mmHg em \geq 5 anos), somados aos critérios que definem FHD (febre, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, manifestações hemorrágicas, extravasamento de plasma) (WHO, 1997).

Foram incluídos estudos para avaliação de fatores clínicos e laboratoriais associados à evolução para o dengue grave em pacientes internados com diagnóstico de dengue confirmado (laboratorial ou clínico com vínculo epidemiológico). O limite de tempo de publicação foi o período coberto pelas bases de dados consultadas: 1950 a 2010.

Os dados foram extraídos por um dos autores (MDW) e revisados pelos dois outros autores (LABC e PB). Foi utilizado um formulário padronizado, elaborado para a revisão.

3.3- Resultados

A revisão inicial resultou na seleção de 142 estudos, sendo 4 excluídos por duplicidade nas bases consultadas. Dos 138 estudos triados, 106 foram descartados com base no título ou resumo. Foram avaliados 32 artigos completos quanto à elegibilidade, dos quais 4 foram excluídos por se tratarem de estudos de dengue clássico, 3 estudos em adultos, 4 estudos descritivos de epidemias, 1 estudo em gestante, 3 inquéritos sorológicos, 4 estudos de acurácia para diagnóstico de FHD/SCD, 1 estudo cujo desfecho era sangramento e 1 estudo com resultados parciais de outro estudo do mesmo autor incluído na revisão (Setiawan *et al.*, 1998). A seleção final resultou em 12 artigos (Figura 8): 6 estudos de coorte, 1 estudo transversal, 4 estudos caso-controle e 1 caso controle aninhado a uma coorte. A duração dos estudos variou de 2 meses a 8 anos (tabela 1). Todos os estudos foram de base hospitalar e incluíram crianças internadas com suspeita clínica de febre dengue ou febre hemorrágica do dengue (OMS,1997). Somente o estudo de Phuong *et al* (2007) utilizou um protocolo hospitalar próprio para suspeita de dengue. Apenas um estudo incluiu pacientes por critério clínico sem confirmação laboratorial (Mohan *et al*, 2000).

Dos 13 estudos selecionados 12 foram conduzidos em regiões endêmicas de dengue, principalmente no Sudeste Asiático, onde é maior a incidência de FHD em crianças (Halstead, 2006). Somente 1 estudo foi realizado na região das Américas, em El Salvador (tabela 1). O tamanho da amostra variou de 23 a 712 nos estudos de coorte e de 80 a 4532 nos estudos caso-controle. Dentre os estudos, 6 eram de caráter exploratório e 7 avaliaram características mais específicas associadas ao dengue grave: estado nutricional (3), função hepática (2), parâmetros hematológicos (1) e alterações ultrassonográficas (1) (tabela 1).

3.4- Características clínicas

O sangramento estava presente como fator de risco no estudo de Tantracheewathorn *et al.* (2007), comparados os grupos SCD (58,2%) e FHD (33,6%) ($p=0,003$). Phuong *et al.* (2004) observaram que o sangramento, embora mais comum à admissão em pacientes com febre dengue que nos pacientes com FHD, foi mais freqüente nos pacientes internados com choque (28%), comparados aos internados sem choque (17%) ($p<0,001$). Chacko *et al.* (2007), demonstraram associação negativa entre hemorragia e SCD comparando os grupos SCD (5,88%) e FD+FHD sem choque

(23,08%) (p=0,040). Dois estudos não encontraram associação entre sangramento e choque (Pham *et al.*, 2007; Malavige *et al.*, 2006).

Hepatomegalia estava associada ao SCD nos estudos de Tantracheewathorn *et al.* (2007) (SCD: 47,3%; FHD: 21,8%; p=0,001) e no de Pham *et al.* (2007), após ajuste em modelo multivariado (tabela 3). Mohan *et al.* (2000) e Setiawan *et al.* (1998) não encontraram associação entre hepatomegalia e dengue grave. A ascite como sinal clínico foi avaliada em três estudos e em dois deles apareceu associada ao dengue grave: Tantracheewathorn *et al.* (2007) observaram 27,3% de ascite na SCD e 2,7% na FHD (p<0,001); e Malavige *et al.* (2000) observaram 45% na FHD e 0% na FD (p<0,001). Setiawan *et al.* (1998) analisaram o achado de ascite à ultrassonografia (USG) e encontraram associação aos casos mais graves (95% na FHD III/IV e 34% na FHD I/II; p<0,01). A dor abdominal tem sido descrita como um importante sinal de alerta (WHO, 1997) e foi avaliada em 2 estudos, porém somente Pham *et al.* (2007) demonstraram associação desta à gravidade, comparando os casos de SCD e FHD sem choque (OR: 4,0; IC_{95%}: 1,3-12,8).

A infecção secundária pelo vírus dengue apareceu em três estudos associada ao maior risco de doença grave: Tantracheewathorn *et al.*, 2007 (SCD:89,1%; FHD:36,4% p<0,001); Malavige *et al.*, 2000 (OR: 9,8; IC_{95%}: 3,1-31,2); Pham *et al.*, 2007 (OR: 2,8; IC_{95%}: 1,1-6,9) (tabela 2).

Cinco estudos investigaram a relação entre o estado nutricional e o dengue grave em crianças. Os resultados de Pichainarong *et al.* (2006) revelaram que a obesidade constituiu fator de risco para a gravidade da FHD (OR: 2,77; IC_{95%}: 1,19-6,45). Kalayanarooj *et al.* (2005) concluíram que crianças obesas comparadas a controles com outras doenças apresentaram maior risco para contrair dengue (OR: 1,96; IC_{95%}: 1,55-2,5), enquanto as desnutridas tinham menor risco de contrair dengue (OR: 0,48; IC_{95%}: 0,39-0,60). Entretanto, as desnutridas apresentaram maior risco de desenvolver choque no curso da doença (37,8%; p=0,000) comparadas às crianças normais (29,9%) e obesas (30,2%) (p=0,000). Crianças obesas apresentaram formas menos comuns da doença, cursando com encefalopatia (OR: 2,78; IC_{95%}: 1,25-6,19), infecções associadas (OR: 1,85; IC_{95%}: 1,28-2,68) e complicações decorrentes de sobrecarga de fluido (OR: 2,08; IC_{95%}: 1,50-2,88). Tantracheewathorn *et al.* (2007), Malavige *et al.* (2006) e Marón *et al.* (2010) não encontraram associação entre SCD e estado nutricional (tabela 2).

A efusão pleural, detectada por sinais clínicos, apresentou-se associada ao dengue grave em dois estudos: Tantracheewathorn *et al.* 2007 (SCD:32,7%; FHD:2,7% p<0,001) ; Malavige *et al.*, 2006 (FHD:81%; FD:0% p<0,001); e detectada à USG em

um estudo (Setiawan *et al*, 1998 FHD III/IV:95%; FHD I/II:30% $p<0,01$). Os demais sinais e sintomas clínicos apresentados na tabela 2 estavam associados ao desfecho em apenas um estudo.

3.5- Características laboratoriais

A análise de parâmetros laboratoriais apontou a hemoconcentração como fator de risco para o dengue grave em 5 estudos: Chacko *et al*, 2007 ($Ht \geq 35\%$ - SCD:82,35%; FD+FHD:53,85%; $p=0,0098$); Tantracheewathorn *et al* 2007 (hemoconcentração $>22\%$ do hematócrito de base - SCD:92,7%; FHD:29,1% $p<0,001$); Malavige *et al*, 2006 ($Ht >45\%$ - FHD:58%; FD:11% $p<0,001$); Pham *et al*, 2007 ($Ht \geq 50\%$ - OR=7,0 IC_{95%}: 2,3-21,5) $p=0,0003$); Phuong *et al*, 2004 (mediana Ht - FHD:48; FD:40; $p<0,01$).

A trombocitopenia foi avaliada em 8 estudos e apresentou-se associada à doença grave em 4 estudos: Chacko *et al*, 2007 (Plaquetas $<100.000/mm^3$ - SCD:58,82% vs FD+FHD:15,39% $p=0,0001$); Tantracheewathorn *et al* 2007 (plaquetas $<50.000/mm^3$ - SCD:65,5%; FHD:42,7% $p=0,006$); Malavige *et al*, 2006 (plaquetas 51-100.000/ mm^3 - FHD:35%; FD:17% ; 21-50.000/ mm^3 ; FHD:35% vs FD:0%; $\leq 20.000/mm^3$ - FHD:12%; FD:0% $p<0,001$); Pham *et al*, 2007 (plaquetas $\leq 75.000/mm^3$ - OR:8,2 IC_{95%}: 2,2-31,3); e 4 estudos não encontraram associação após avaliação deste parâmetro.

A concentração de hemoglobina, avaliada em 3 estudos, apresentou associação à gravidade em 2: Chacko *et al*, 2007 ($Hb >12g\%$ - SCD:64,71%; FD+FHD:28,21% $p=0,0005$); Tantracheewathorn *et al* 2007 ($Hb >14g/dl$ - SCD:69,1%; 39,1% $p<0,001$).

A contagem de leucócitos apresentou associação inversa ao desfecho em 2 estudos: Chacko *et al*, 2007 (Leucócitos $<4000/mm^3$ - SCD:75,32%; FD+FHD:20,51% $p<0,0001$); Tantracheewathorn *et al* 2007 (Leucócitos $<5000/mm^3$ - SCD:74,5%; FHD:90,9% $p=0,005$) e em 3 não houve associação significativa (Malavige *et al*, 2006, Shah *et al*, 2004, Wiwanitkit *et al*, 2004).

Em 4 estudos o aumento de AST e ALT estava associado à gravidade (Mohan *et al*, 2000; Pancharoen *et al*, 2002; Malavige *et al*, 2006; Chacko *et al*, 2007) e em 3 o aumento não foi significativo (Tantracheewathorn *et al* 2007, Shah *et al*, 2004, Setiawan *et al*, 1998). Mohan *et al*. (2000) observaram aumento do nível de Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT) e Fosfatase alcalina (FA) na primeira semana (FHD: 88%; FD: 54%; $p<0,05$) e na segunda semana de doença (FHD: 100%; FD: 81%; $p<0,05$). Pancharoen *et al*. (2002) demonstraram aumento dos níveis

(média \pm DP, U/L) de AST (3.507 \pm 3.420), ALT (2.467 \pm 3.260) e diminuição do nível de globulina (1,73g/dL \pm 0,35) nos grupos com choque ($p < 0,05$).

O tempo parcial de tromboplastina (PTT) foi avaliado em 4 estudos e em 2 este parâmetro foi apontado como fator de risco para gravidade. No estudo de Shah *et al.* (2004), o PTT apresentou-se elevado (67,6 \pm 56,2s) em relação aos casos sem choque (36,1 \pm 9,7s) $p=0,0216$. Tantracheewathorn *et al.* (2007) e Setiawan *et al.* (1998) não encontraram associação do PTT ao dengue grave. O tempo de protrombina (PT) foi avaliado em 4 estudos, sem resultados significativos. (tabela 2).

Embora avaliado em apenas 1 estudo (Malavige *et al.*, 2006), chama a atenção como fator de risco o grupo sanguíneo O (OR:2,5; IC_{95%}: 1,1-5,6). O estudo de Pichainarong *et al.*, (2006) demonstrou associação do vírus Dengue 2 à gravidade (OR:4,94; IC_{95%}: 2,57- 9,47), o que não foi corroborado por Kalayanaroj *et al.* (2005).

Setiawan *et al.* (1998) demonstraram parâmetros de imagem associados à gravidade da doença, como o espessamento da vesícula biliar (casos graves: 95%; casos leves:32%; valor médio espessamento VD: casos graves:5,12mm \pm 1,52mm; casos leves:2,38mm \pm 1,54mm $p < 0,001$), ascite (casos graves:95%; casos leves:34% $p < 0,01$), aumento do pâncreas (casos graves:44%; casos leves:14% $p < 0,05$) e líquido para e perirrenal (casos graves: 78% vs casos leves:0%).

3.6- Características demográficas

Pham *et al.* (2007) apontaram o grupo etário de 7-12 anos como o de maior risco para o dengue grave (OR: 2,5; IC_{95%}:1,02-6,2). Shah *et al.* (2004) observaram maior risco no grupo etário de menores (idade mediana 3,6 anos) comparado ao grupo com idade mediana de 6,3 ($p=0,0284$). Phuong *et al.* (2004) encontraram mediana de 7 (3,5-13) no grupo com choque e mediana de 8 (3,8-14) no grupo sem choque ($p=0,08$). Apenas 1 dos quatro estudos que analisaram sexo apontou associação significativa ($p=0,01$) do sexo feminino (53%) com dengue grave (Phuong *et al.*, 2004). Marón *et al.* (2010) encontraram maior proporção de crianças com FHD e FD nas classes média a alta em comparação a controles. Entretanto, não foi observada diferença significativa entre pacientes com FHD e FD. (tabela 2).

3.7- Características clínico-laboratoriais associadas à gravidade

Dentre os estudos revisados 3 utilizaram modelos de regressão para avaliação dos fatores preditivos de gravidade no dengue. Pham *et al.* (2007) encontraram associação significativa para estado letárgico (OR:15,8; IC_{95%}:2,5–99,0), hepatomegalia

(OR: 7,5; IC_{95%}: 1,3-43) e hematócrito acima de 50% (OR: 13,5; IC_{95%}: 2,1-85). Tantracheewathorn *et al* (2007) apontaram como fatores de risco o sangramento (OR: 5,1; IC_{95%}: 1,5-17,1), hemoconcentração acima de 22% do hematócrito basal (OR: 15,5; IC_{95%}: 4,4-54,6) e infecção secundária por dengue (OR: 21,8; IC_{95%}: 5,3-90,8). Pichainarong *et al* (2006) encontraram associação para a obesidade (OR: 3,0; IC_{95%}: 1,2-7,48) e o tipo de vírus (OR: 4,94; IC_{95%}: 2,57-9,47) (tabela 3).

3.8- Discussão e Conclusões

A revisão da literatura permitiu identificar alguns marcadores para diagnosticar oportunamente casos potencialmente graves, para orientar decisões clínicas, bem como clarear algumas questões no manejo clínico de crianças internadas por dengue. Manifestações de extravasamento de plasma podem ocorrer 24 horas antes ou após a defervescência (Gubler, 1998). Portanto, variáveis clínicas e laboratoriais que indiquem falência circulatória ou manifestações hemorrágicas devem ser investigadas como potenciais preditoras para a SCD.

Observou-se heterogeneidade nos estudos quanto à divisão dos participantes nos grupos de comparação. Dos 13 estudos revisados, 7 compararam SCD e FHD I/II, 5 compararam FHD e FD e 1 comparou SCD ao grupo com FD e FHD. Portanto, a análise dos resultados deve considerar as diferenças entre os grupos nos estudos.

A revisão apontou o sangramento como um provável preditor de gravidade. Este permaneceu no modelo multivariado de fatores associados à SCD (Tantracheewathorn *et al*, 2007) e demonstrou associação positiva ao dengue grave em 4 dos 5 estudos em que foi avaliado, ainda que sem significância estatística em 2 deles. O resultado conflitante no estudo de Chacko & Balasubramanian (2007) poderia ser atribuído ao conceito de sangramento definido no estudo, que incluiu o sangramento leve, muito embora o trabalho de Tantracheewathorn *et al* (2007) tenha utilizado a mesma definição de sangramento (tabela 2).

A infecção secundária pelo vírus dengue deve ser considerada como preditor relevante para o dengue grave. Nos três estudos em que foi investigada, estava positivamente associada à SCD, semelhante ao já reportado em trabalhos na Tailândia (Wichmann, 2004; Guzmán, 1991). No estudo de Tantracheewathorn *et al* (2007) a infecção secundária permaneceu no modelo multivariado e apresentou forte associação à SCD. A teoria da infecção sequencial sustenta a hipótese do desenvolvimento de SCD em uma infecção secundária por meio da imunopropagação, em que anticorpos subneutralizantes remanescentes de uma infecção anterior por outro sorotipo do vírus

dengue, formam complexos imunes com o vírus, ligam-se aos fagócitos mononucleares e são rapidamente internalizados, resultando em infecção viral (Halstead 1970; 2003). Guzmán *et al.* (2006) na epidemia de dengue 3 em Cuba, demonstraram infecção secundária em 95% dos pacientes com FHD, infectados durante as epidemias de dengue 1 em 1977 ou dengue 2 em 1981, mesmo com intervalo superior a 20 anos entre as infecções.

Crianças com desnutrição proteico-calórica parecem ser poupadas das formas graves do dengue por apresentarem supressão da resposta imune celular (Halstead, 1997). Entretanto, os estudos que analisaram estado nutricional apresentaram resultados discrepantes. A obesidade apareceu como preditor de dengue grave no modelo multivariado (Pichainarong *et al* 2006) e em 3 dos 5 estudos em que foi avaliada, embora somente 1 tenha sido significativo. A desnutrição estava positivamente associada à SCD em 2 dos 5 estudos em que foi analisada. Estes resultados divergentes podem se dever às diferenças metodológicas para avaliação nutricional e entre os grupos de comparação. Kalayanarooj & Nimmannityia (2005) encontraram associação entre obesidade e o risco de contrair infecção por dengue, porém, deve ser considerada a possibilidade de viés de seleção do grupo controle composto por pacientes internados por outros agravos (diarréia, pneumonia) que apresentam associação com a exposição (estado nutricional).

A hepatomegalia pode ser apontada como um preditor de gravidade. Estava positivamente associada ao dengue grave nos 3 estudos em que foi avaliada e permaneceu no modelo final de regressão logística associada à SCD (Pham *et al*, 2007), o que está de acordo com os indicadores clínicos para FHD \SCD da OMS (1997). As alterações de função hepática demonstraram importante associação ao dengue grave. Observou-se aumento de AST e ALT em todos os estudos em que foram avaliados, e mesmo os não significativos apresentaram a mesma direção da associação.

A letargia é uma alteração do sistema nervoso central (SNC) que decorre da hipoperfusão tecidual, portanto não seria adequadamente denominada variável preditora, já que faz parte do quadro de choque. Entretanto, é considerada um sinal de alarme (WHO, 2009) e permaneceu no modelo multivariado de Pham *et al* (2007) com forte associação à SCD. Dois outros estudos encontraram associação entre alteração do sensório e SCD.

Setiawan *et al* demonstraram em dois artigos (1995, 1998) que o espessamento da parede da vesícula biliar >5mm à ultrassonografia apresenta sensibilidade de 65% e especificidade de 92% para definição de risco de desenvolvimento de choque em

pacientes com FHD. Já o espessamento >3mm apresenta maior sensibilidade (93,8%), porém menor especificidade (66,7%) e poderia ser usado como marcador para indicação de hospitalização e monitoramento dos pacientes. Chacko & Balasubramanian (2007) não encontraram associação significativa entre o espessamento da vesícula biliar à USG e dengue grave e destacaram a efusão pleural como achado ultrassonográfico e radiológico significativo.

A hemoconcentração pode ser apontada como fator preditivo para o dengue grave. Em 7 estudos que avaliaram o valor do hematócrito, 6 demonstraram associação positiva ao choque. Somente o trabalho de Shah *et al* (2004) não corroborou este resultado. Os autores evidenciaram uma proporção baixa de crianças com hemoconcentração na população indiana, o que pode estar relacionado ao valor de cut off do hematócrito, que deve considerar o nível de hematócrito médio da população (Balasubramanian *et al.*, 2006; Gomber *et al*, 2001).

A contagem de plaquetas apresentou associação negativa à SCD em 6 dos 7 estudos que avaliaram este parâmetro. Isto não foi evidenciado no estudo de Shah *et al*, (2004), o que pode se dever às características da população de base e a limitações decorrentes do tamanho da amostra. Portanto, a trombocitopenia pode ser considerada um indicador laboratorial de dengue grave. Apenas um estudo revisado avaliou o tipo de vírus e neste o dengue 2 apresentou associação ao dengue grave.

Outras variáveis clínicas e laboratoriais, assim como fatores socioeconômicos e ambientais foram investigados, porém não apresentaram resultados significativos. Fatores ligados ao hospedeiro (genéticos, imunológicos), e ao vírus (sorotipos) (Acioli-Santos *et al.*, 2008; Green & Rothman, 2006, Moraes *et al.*, 2006) podem contribuir para a apresentação clínica grave da doença, entretanto não foram objeto desta revisão.

Alguns sinais de alarme (WHO) foram corroborados pelos estudos, porém outros como a dor abdominal e vômitos persistentes não demonstraram associação significativa à gravidade nos estudos revisados.

Em resumo, a revisão apontou como fatores clínicos associados à gravidade sangramento, infecção secundária pelo vírus dengue, hepatomegalia e letargia. A obesidade deve ser melhor investigada na avaliação de gravidade, já que não há evidências conclusivas sobre o papel do estado nutricional. Os marcadores laboratoriais foram hemoconcentração e em menor grau a trombocitopenia. A USG se mostrou um exame útil para detecção de pequena quantidade de transudato, permitindo o diagnóstico oportuno dos casos graves.

É importante que outros estudos sejam realizados com métodos adequados para o controle de vieses e padronização de critérios para definição dos desfechos, dos grupos de comparação e da faixa etária. Devem ser estudadas crianças de outras regiões fora do Sudeste Asiático, permitindo a avaliação do padrão clínico-epidemiológico entre populações com diferenças genéticas, culturais, ambientais, sociais, de organização dos sistemas de saúde e de acesso ao cuidado em saúde.

Figura 8- Fluxograma de levantamento dos estudos para a Revisão Sistemática (Prisma, 2009)

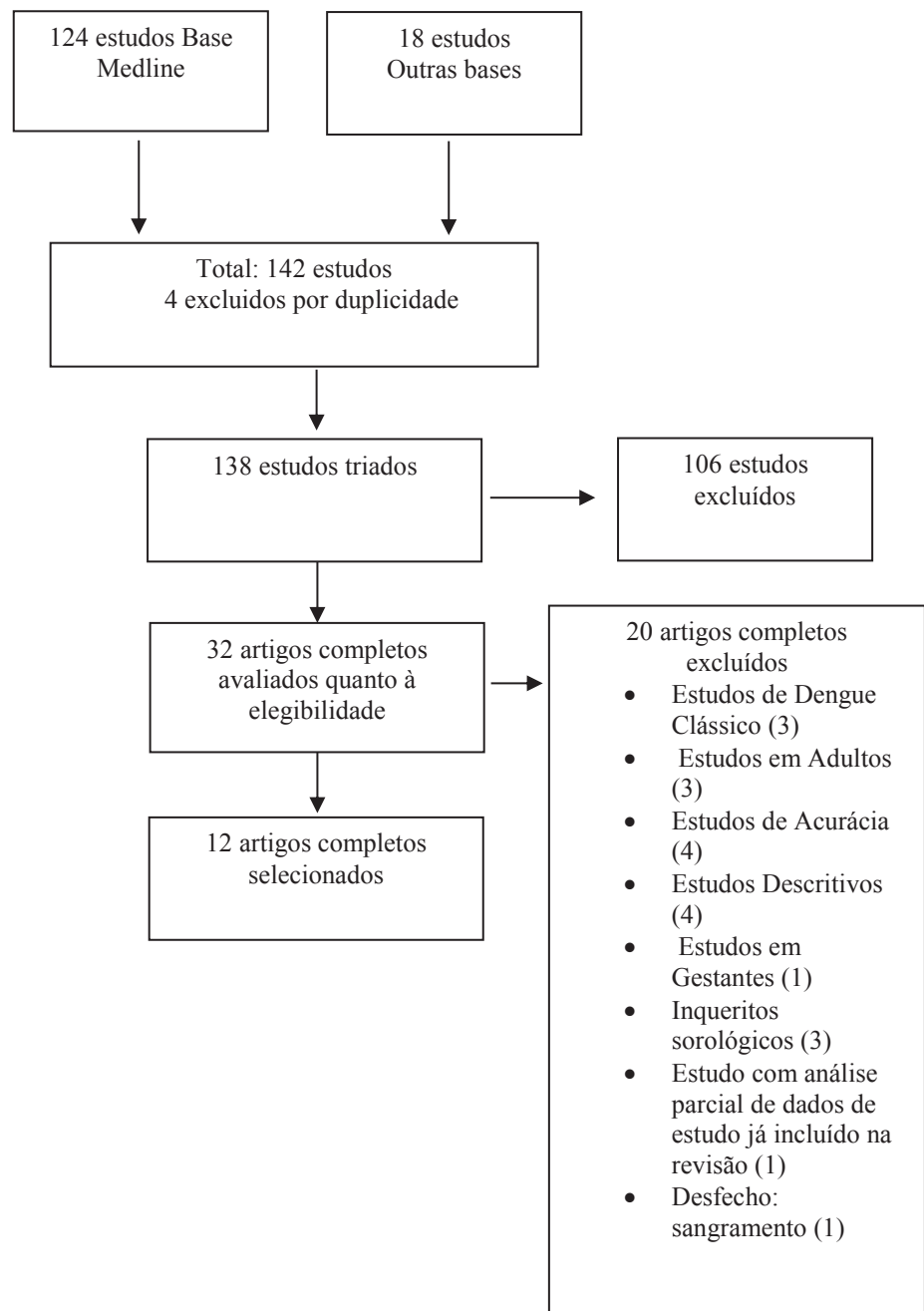


Tabela 1- Características dos estudos incluídos e resultados apresentados

Autores	Desenho estudo	Período estudo	País	Idade	Tamanho da amostra	Grupos de comparação	Resultados
Marón et al, 2010	Caso-Controlle	Maio-Outubro 2004	El Salvador	5-12 anos	302	FHD (62), FD(66), controles saudáveis de vizinhança (74)	Desnutridos FHD: 8,1%, vs FD:1,5%, P=0,1; FHD:8,1% vs controles 1,4%, P=0,09. Desnutrição e obesidade não demonstraram ser fatores de risco para gravidade. Frequência significativamente maior na SCD: hemoglobina >12g/dL, hematócrito >35%, leucócitos<4000/mm ³ , plaquetas<100.000/mm ³ ; INR >1,5, SGPT>=40U/L, Na <130mEq/L,HCO ₃ <18mmol/L, efusão pleural à USG e RX. Frequência significativamente menor na SCD: sangramento
Chako et al, 2007	Coorte	Setembro - Dezembro 2005	India	< 18 anos	73	SCD (34), FD +FHD- sem choque (39)	Frequência significativamente maior na SCD: grupo etário 7-12 anos, reinfeção pelo vírus dengue, estado letárgico, extremidades frias, dor abdominal, hepatomegalia, hematócrito >50%, plaquetas<75000/mm ³ . Variáveis que permaneceram no modelo multivariado usando análise de regressão logística : estado letárgico, hepatomegalia, hematócrito >=50%.
Pham et al, 2007	Caso-Controlle aninhado a coorte	Maio-Julho 2005	Vietnam	1-15 anos	80	Casos: SCD (40), Controles: FHD sem choque (40)	Fatores de risco para SCD: Sangramento OR:5,1,IC95%: 1,5-17,1; infecção secundária por dengue OR:21,8, IC95%:5,3-90,8; hemocentratação >22% do Ht basal OR:15,5, IC95%:4,4-54,6.
Tantracheewathorn et al, 2007	Caso-Controlle	Janeiro 2003- Dezembro 2005	Tailândia	< 15 anos	165	Casos:SCD III/IV (55), Controles:FHD I/II (110)	Fatores de risco para SCD: 2,57-9,47; obesidade OR:3, IC95%:1,20-7,48..
Pichainarong et al, 2006	Caso-Controlle	Outubro 2002 - Novembro 2003	Tailândia	< 14 anos	210	Casos: FHD III/IV (105), Controles: FHD I/II (105)	Fatores de risco para doença grave (FHD II, III, IV) : infecção secundária por dengue OR:3,2 IC95%:1,3-77,9 P=0,008; grupo sanguíneo O OR: 2,5 IC95%:1,-5,6 P=0,029.
Malavige et al, 2006	Coorte	Abril - Julho 2004	Sri Lanka	1 mês - 12 anos	104	FHD (86), FD (18)	Risco para choque: Desnutridos OR:1,43, IC95%:1,11-1,83 P=0,004.
Kalayanaroj et al, 2005	Caso-Controlle	1995 - 1999	Tailândia	---	4532	FHD (3667) - FHD/II(2544) e SCD (1123); FD (865); Controles: internados com outros diagnósticos (734)	

Shah et al, 2004	Coorte	Agosto - Outubro 2003	India	4 meses-12 anos	51	SCD (18), FHD (20), FD (1)	Frequencia significativamente maior na SCD: menor média de idade, alteração do sensorio, PTT prolongado, tempo médio de recuperação, transfusão de sangue, transfusão de plasma fresco, transfusão de plaquetas.
Phuong et al, 2004	Coorte	Junho 1996 - 1998	Vietnam	---	712	319(FHD), 341 (com choque); 312 (FD), 371 (sem choque)	Frequencia significativamente maior na FHD/SCD: vômitos, dor abdominal, petéquias, maior mediana do Ht, plaquetas<100.000/mm ³ ; menor mediana de idade, sexo feminino.
Pancharoen et al, 2002	Coorte	1 ano	Tailândia	0-15 anos	104	Com choque (57): FHD grau III (53), FHD grau IV (4); Sem choque (47): FD(20), FHD grau I(11), FHD grau II(16)	Frequencia significativamente maior na SCD: níveis médios de AST e ALT elevados, nível médio de globulina diminuído.
Mohan et al, 2000	Coorte	Agosto - Outubro 1996	India	2 meses-12 anos	61	SCD (8) ;Grupo I: com hepatomegalia; FHD (16) Grupo II: sem hepatomegalia; FD (37)	Frequencia significativamente maior na SCD: níveis médios de AST e ALT e FA elevados.
Setiawan et al, 1998	Coorte	Novembro 1990- Junho 1994	Indonesia	5 meses-14 anos	148	FHD III/IV - graves (75); FHD I/II - leves (73)	Frequencia significativamente maior na SCD: efusão pleural, ascite, espessamento da vesícula biliar e aumento difuso do pâncreas.

Tabela 2.a- Características clínicas associadas ao dengue grave em crianças em pelo menos um estudo.

Características	Marón et al, 2010	Chacko et al, 2007	Pham et al, 2007	Tantracheewathorn et al, 2007	Pichainaron et al, 2006	Malavige et al, 2006	Kalayanaroj et al, 2005	Shah et al, 2004	Phuong et al, 2004	Pancharoen et al, 2002	Mohan et al, 2000	Setiawan et al, 1998
Clínicas									↑	-	-	-
Sangramento	-	↓	0 (↑ NS)	↑	-	0 (↑ NS)	-	-	-	-	-	0 (↑ NS)
Hepatomegalia	-	-	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
Dor abdominal	-	-	↑	0 (JNS)	-	-	-	-	-	-	-	-
Estado letárgico	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extremidades frias	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enchimento capilar prolongado	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
Desidratação	-	-	-	↑	-	-	-	0 (JNS)	-	-	-	-
Ascite	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-
Infecção secundária	-	-	↑	↑	-	↑	0 ‡ (JNS)	-	-	-	-	-
Obesidade	0 (JNS)	-	-	0 (↑ NS)	↑	0 (↑ NS)	↑ ‡	-	-	-	-	-
Desnutrição	0 (↑ NS)	-	-	0 (JNS)	0 (JNS)	0 (JNS)	-	↑	-	-	-	-
Alteração do sensório	-	-	-	-	-	0 (↑ NS)	-	↑	-	-	-	-
Ileo paralítico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
Efusão pleural	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-
Peso p/ idade (Score Z)	0	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
Peso p/ altura (Score Z)	0	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 2.b- Características laboratoriais e demográficas associadas ao dengue grave em crianças em pelo menos um estudo.

Características	Marón et al, 2010	Chacko et al, 2007	Pham et al, 2007	Tantracheewathorn et al, 2007	Pichainarong et al, 2006	Malavige et al, 2006	Kalayanaroj et al 2005	Shah et al, 2004	Phuong et al, 2004	Pancharoen et al, 2002	Mohan et al, 2000	Setiawan et al, 1998
Laboratoriais												
Hb	-	↑§	-	↑§§	-	-	-	0	-	-	-	-
Ht	-	↑*	↑****	↑**	-	↑***	-	0(↑NS)	-	-	-	-
Leucócitos	-	↓ ^v	-	↓ ^w	-	0(↓NS)	-	0	0 (↓NS)	-	-	-
Plaquetas	-	↓ ^e	↓ ^{eu}	↓ ^{ell}	-	↓ ^{elll}	-	-	-	-	-	-
INR >1,5	-	↑	-	-	-	-	-	0(↑NS)	-	↑##	↑	-
AST ↑	-	-	-	0(↑NS)	-	↑#	-	0(↑NS)	-	↑‡	↑	-
ALT ↑	-	↑‡	-	0(↑NS)	-	0(↑NS)	-	-	-	↓	-	-
Globulina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Na <=130mEq/l	-	↓	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
HCO ₃ <18mmo/l	-	↓	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
Sorotipo (DEN-2)	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
Grupo sanguíneo O	-	-	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-	0
PTT	-	-	-	0	-	-	-	0	-	0	-	0
TP	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	↑
Espessamento VB >5mm	-	0(↑NS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
Tamanho do pâncreas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
Líquido para perirrenal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
Efusão pleural USG	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Efusão pleural RX	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
Ascite USG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Demográficas												
Sexo Masculino	-	-	0	0	-	0	-	↓##	↓###	-	-	-
Idade	-	0	↑#	0	-	0	-	-	-	-	-	-
Status socio-econômico	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 3- Estudos que realizaram análise multivariada dos fatores associados ao dengue grave em crianças e respectivos resultados apresentados.

Estudo	Fatores preditivos	OR (95% IC)	P- valor
Pham et al, 2007	Estado letárgico (casos 34; controles 17)	15,8 (2,5 - 99)	0.003
	Hepatomegalia (Rebordo hepático superior a 1cm - casos 37; controles 18)	7,5 (1,3 - 43)	0.02
Tantracheewathorn, 2007	Ht >=50% (casos 20; controles 5)	13,5 (2,1 - 85)	0.005
	Sangramento - pele, mucosa, TGI . (FHD 37:33,6%; SCD 32:58,2%)	5,1 (1,5 - 17,1)	0.008
	Hemoconcentração > 22% (FHD 32:29,1%; SCD 51:92,7%)	15,5 (4,4 - 54,6)	<0,001
	Infecção secundária por dengue (FHD 89:53,9%; SCD 40: 36,4%)	21,8 (5,3 - 90,8)	<0,001
Pichainarong, 2006	Tamanho corporal (obesos: 1,5 DP acima da média ou maior)	3,00 (1,20 - 7,48)	0.001
	Tipo de vírus dengue (DEN2: casos - 57: 54,3%; controles- 24: 22,9%)	4,94 (2,57 - 9,47)	0.001

3.9- Referências Bibliográficas

Acioli-Santos B, Segat L, Dhaliya R *et al.* (2008) MBL2 Gene polymorphisms protect against development of thrombocytopenia associated with severe dengue phenotype. *Hum Immunol* **69**, 122-128.

Anantapreecha S, Chanama S, A-nuegoonpipat A *et al* (2005) Serological and virological features of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in Thailand from 1999 to 2002. *Epidemiol Infect.* **133**, 503-507.

Balasubramanian S, Anandnathan K, Shivbalan S, Datta M & Amalraj E. (2004) Cut-off hematocrit value for hemoconcentration in dengue hemorrhagic fever. *J Trop Pediatr.* **50**, 123-124.

Balasubramanian S, Janakiraman L, Kumar SS, Muralinath S & Shivbalan S. (2006) A reappraisal of the criteria to diagnose plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr.* **43**, 334-339.

Balmaseda A (2005) *et al.* Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Tropical Med. Hyg.* **73**,1059-1062.

Barreto ML & Teixeira MG. (2008) Dengue no Brasil: Situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados* **22**, 53-72.

Brito CA, Albuquerque MF & Lucena-Silva N (2007) Plasma leakage detection in severe dengue: when serum albumin quantification plays a role?. *Rev Soc Bras Med Trop.* **40**, 220-223.

Brito CA (2007) Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e fatores de risco associados à forma grave da doença. PhD Dissertation presented at the Aggeu Magalhães Post-Graduation Research Center, Fundação Oswaldo Cruz. Recife

Chacko B & Subramanian G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr.* 2008 Apr;54(2):137-40. Epub 2007 Oct 26.

Chua MN, Molanida R, de Guzman M & Laberiza F.(1993) Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **24**, 141-143.

Cunha RV & Nogueira RMR (2005) Dengue e Dengue Hemorrágico. *In: Coura JR Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro **II**, 1767-1781.

Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA & Martínez-Vega RA. (2005) Effectiveness of early dipyron administration on severity of dengue virus infection in a prospective cohort. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. **23**, 593-597.

Egger JR & Coleman PG (2007) Age and clinical dengue illness. *Emerg Infect Dis*. **13**, 924-925.

Gibbons RV, Kalanarooj S, Jarman RG *et al.* (2007) Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg*. **77**, 910-913.

Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S *et al.* (2001) Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever-a reappraisal. *Indian Pediatr*. **38**, 477-481.

Gómez-Dantés H & Willoquet JR (2009) Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. *Cad. Saúde Pública* **25**, S19-S31.

González D, Castro OE, Kourí G *et al.* (2005) Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, 2001-2002. *Int J Infect Dis*. **9**, 280-285.

Green S & Rothman A. (2006). Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* **19**, 429-436.

Gubler DJ (1998) Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* **11**, 480-496.

Guzmán MG, García G & Kourí G (2006) Dengue and dengue hemorrhagic fever: research priorities. *Rev Panam Salud Publica* **19**, 204-215.

Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Soler M & Martínez E (1991) Sequential infection as risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS) during the 1981 dengue hemorrhagic Cuban epidemic. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **86**, 367.

Guzmán MG & Kourí G (2002) Dengue: an update. *Lancet Infect Dis*. **2**, 33-42.

Guzmán MG, Peláez O, Kourí G *et al.* (2006) Final characterization of and lessons learned from the dengue 3 epidemic in Cuba, 2001-2002. *Rev Panam Salud Publica.* **19**, 282-289.

Halstead SB, Nimmannitya S & Cohen SN (1970) Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med.* **42**, 311-328.

Halstead SB (1988) Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. *Science.* **239**, 476-481.

Halstead SB (1997) Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ; Kuno G eds. *Dengue and Dengue hemorrhagic fever.* CAB International Wallingford, New York 23-44.

Halstead SB (2003) Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res* **60**, 421-467.

Halstead SB (2006) Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev Panam Salud Publica* **6**, 407-15.

Jain A & Chaturvedi UC (2010) Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* **59**, 119-130.

Kalayanarooj S & Nimmannitya S (2005) Is dengue severity related to nutritional status? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **36**, 378-384.

Khan NA, Azhar EI, El-Fiky S *et al.* (2008) Clinical profile and outcome of hospitalized patients during first outbreak of dengue in Makkah, Saudi Arabia. *Acta Trop.* Jan;105(1):39-44.

Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL & Chen TP. (2006) Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* **39**, 121-129.

Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL & Lam SK. (2002) Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr.* **140**, 629-631.

Lye DC, Lee VJ, Sun Y & Leo YS. (2009) Lack of efficacy of prophylactic platelet transfusion for severe thrombocytopenia in adults with acute uncomplicated dengue infection. *Clin Infect Dis.* **48**, 1262-1265.

Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VG *et al.* (2006) Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Arch Dis Child*. **91**, 396-400.

Marón G, Clará AW, Diddle JW, Pleités EB, Miller L, MacDonald G, Adderson EE. (2010) Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg.* **82**, 324-329.

Martínez-Vega RA, Díaz-Quijano FA & Villar-Centeno LA. (2006) Low concordance between early clinical suspicion of dengue and its serological confirmation *Rev Med Chil*. **134**, 1153-1160.

Ministério da Saúde. Sistema de Informações de Agravos de Notificação (2009). Available from http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tab_casos_conf_fhd_sac_bra_gr_uf_90_91_94_2009.pdf Accessed March 4, 2011.

Ministério da Saúde (2008) Available from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informe_epidemiologico_dengue_janeiro_junho_2008.pdf Accessed March 4, 2011.

Mohan B, Patwari AK & Anand VK (2000) Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr.* **46**, 40-43.

Monnin M & M'bou F. (2005) An epidemic of dengue fever in a department of paediatrics: report on 58 cases in Lamentin (Martinique). *Arch Pediatr.* **12**, 144-150.

Mourão MP, Lacerda MV, Bastos MMS, Albuquerque BC & Alecrim WD (2004) Dengue hemorrhagic fever in infants: report of two cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* **37**, 175-176.

Nogueira RM, Schatzmayr HG, de Filippis A M *et al.* (2005). Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis* **11**, 1376-1381.

Pancharoen C, Rungsarannont A & Thisyakorn U. (2002) Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. *J Med Assoc Thai.* **85**, S298-301.

Pham TB, Nguyen TH, Vu TQ, Nguyen TL & Malvy D (2007) Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital No. 1, Ho-chi-Minh City, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot.* **100**, 43-47.

Phuong CX, Nhan NT, Kneen R *et al.* (2004) Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg.* **70**, 172-179.

Pichainarong N, Mongkalangoon N, Kalayanaroj S & Chaveepojnkamjorn W (2006) Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **37**, 283-288.

Potts JA & Rothman AL (2008) Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health*. **13**, 1328-1340.

Premaratna R, Pathmeswaran A, Amarasekara ND, Motha MB, Perera KV & de Silva HJ (2009) A clinical guide for early detection of dengue fever and timing of investigations to detect patients likely to develop complications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. **103**, 127-131.

Ramos MM, Mohammed H, Zielinski-Gutierrez E *et al.* (2008) Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever at the Texas-Mexico border: results of a household-based seroepidemiologic survey, December 2005. *Am J Trop Med Hyg*. **78**, 364-369.

Ranjit S, Kissoon N & Jayakumar I. (2005) Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med*. **6**, 412-419.

Ratageri VH, Shepur TA, Wari PK, Chavan SC, Mujahid IB & Yergolkar PN. (2005) Clinical profile and outcome of Dengue fever cases. *Indian J Pediatr*. **72**, 705-706.

Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ & Vorndam AV(1998). Dengue and dengue haemorrhagic fever. *The Lancet* **352**, 971-977.

Rodrigues MBP, Freire HBM, Correa PRL, Mendonça ML, Silva MRI, França EB (2005) É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito do Ministério da Saúde? *J Pediatr (RIO J)* **81**,209-215.

Rojas EM, Díaz-Quijano FA, Coronel-Ruiz C, Martínez-Vega RA, Rueda E & Villar-Centeno LA (2007) Association between glutathione peroxidase levels and clinical manifestations of dengue. *Rev Med Chil*. **135**, 743-750.

Setiati TE, Mairuhu ATA, Koraka P *et al* (2007). Dengue disease severity in Indonesian children: an evaluation of the World Health Organization classification system. *BMC Infectious Diseases* **7**, 22.

Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D & Wulur H. (1995) Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound*. **23**, 357-362.

Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D & Pool TN. (1998) Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol*.**28**, 1-4

Shah I, Deshpande GC & Tardeja PN (2004) Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr*. **50**, 301-305.

Shivbalan S, Anandnathan K, Balasubramanian S, Datta M & Amalraj E (2004) Predictors of spontaneous bleeding in Dengue. *Indian J Pediatr* **71**,33-36.

Tagore S, Yim CF & Kwek K. (2007) Dengue haemorrhagic fever complicated by eclampsia in pregnancy. *Singapore Med J* **48**, 281-283.

Tantracheewathorn T & Tantracheewathorn S (2007) Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai*. **90**, 272-277.

Teixeira MG, Costa MC, Barreto F, Barreto ML. (2009) Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saude Publica* **25**, S7-18.

Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML (2008) Recent Shift in Age Pattern of dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* **14**, 1663

Thein S, Aung MM, Shwe TN *et al.*(1997) Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* **56**, 566-572.

Thisyakorn U & Nimmannitya S (1993) Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* **16**, 295-297.

Vaughn DW (2000) Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* **152**, 800-803.

Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA (2008) Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* **78**, 370-374.

World Health Organization (1997). Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. WHO, Geneva.

World Health Organization (2009) Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO, Geneva.

Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. (2004) Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health*. **9**, 1022-1029.

Wilder-Smith A, Yoksan S, Earnest A, Subramaniam R & Paton NI (2005) Serological evidence for the co-circulation of multiple dengue virus serotypes in Singapore. *Epidemiol Infect* **133**, 667-671.

4- SUJEITOS E MÉTODOS

Para a avaliação dos fatores clínico-laboratoriais e epidemiológicos associados ao Dengue Grave em crianças foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar. O estudo foi realizado em três hospitais pediátricos públicos: dois federais, e um municipal – Instituto Fernandes Figueira\FIOCRUZ (IFF), Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira\UFRJ (IPPMG) e Hospital Municipal Jesus (HMJ), no município do Rio de Janeiro. O IFF é uma unidade técnico-científica da Fiocruz que atua nas áreas de pesquisa, ensino, assistência, desenvolvimento tecnológico e extensão no âmbito da saúde da mulher, da criança e do adolescente. O IPPMG é uma unidade de saúde ligada à Universidade Federal do Rio de Janeiro que presta assistência hospitalar e ambulatorial secundária e terciária, além de desenvolver atividades de ensino, pesquisa e extensão na área da saúde da criança e do adolescente. O HMJ é uma unidade da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, que atende crianças de todas as faixas etárias, referência para a maioria das especialidades pediátricas clínicas e cirúrgicas. Estes hospitais foram escolhidos por serem hospitais pediátricos com unidade de terapia intensiva, por constituírem referência para casos graves e pela demanda apresentada no ano de 2008. Tais critérios foram definidos pelos autores considerando que qualquer fator de seleção que possa afetar a escolha dos casos em um hospital em particular também afetará os controles (Gordis, 2009).

, O presente estudo teve caráter exploratório, buscando investigar a associação entre a presença dos sinais de alarme e os casos de dengue grave; identificar os sinais e sintomas e as co-morbidades associadas aos casos de dengue grave; verificar a associação entre história de dengue anterior e dengue grave; verificar a associação entre a presença de complicações e os casos de dengue grave; avaliar as alterações de exames laboratoriais e de imagem relacionados aos casos de dengue grave; descrever as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos óbitos por dengue ocorridos nos hospitais do estudo. Por tratar-se de um estudo com coleta de dados em prontuários, retrospectivo, a investigação de tipo de vírus e tipo de infecção ficou limitada ao registro destas nos respectivos prontuários.

4.1- Estudo caso-controlado

Considerando que os fatores de risco variam para os diferentes graus de gravidade da doença (Rodrigues & Werneck In: Medronho, 2002) foram avaliados parâmetros demográficos e clínico-laboratoriais nos pacientes internados com diagnóstico de dengue nos hospitais selecionados. A associação destes parâmetros ao desfecho de interesse, o quadro de choque, foi utilizada para investigação de possíveis preditores de evolução grave.

4.1.1- Definição de casos graves de dengue

A OMS considera a trombocitopenia e a hemoconcentração, com o hematócrito 20% maior que o normal, como indicadores da FHD (WHO, 1997). Entretanto, dada a ampla discussão sobre a utilidade da referida classificação para a abordagem clínica, além do relato de quadros com sinais associados ao choque na ausência de trombocitopenia e hemoconcentração, justifica-se a utilização de uma classificação alternativa (Guzmán & Garcia & Kouri, 2006; Phuong *et al*, 2004; Rodrigues *et al*, 2005; Setiati *et al*, 2007; Balmaseda *et al*, 2005; Deen *et al* Lancet, 2006; Harris *et al*, 2000). Nesse estudo definiu-se como caso a criança com dengue, que apresentou choque, em decorrência de síndrome de extravasamento capilar grave.: O choque foi definido como a presença de pelo menos dois sinais clínicos de hipoperfusão (enchimento capilar prolongado, pele fria e pegajosa, ou pulso rápido e fraco) com ou sem diminuição da pressão de pulso associada (<20mmHg) ou hipotensão para a idade (diminuição da pressão sistólica <percentil 5 para a idade, calculada como idade [anos] x2+70), associada a intervenção em unidade de terapia intensiva (terapia com vasopressores ou inotrópicos).

4.1.2- População do estudo:

Pacientes com suspeita de dengue internados entre 01/11/2007 e 30/06/2008 em enfermaria, Unidade Intermediária ou Unidade de Terapia Intensiva dos hospitais selecionados para o estudo, com prontuário disponível, descrição clínica do caso e registros básicos de evolução clínica e laboratorial.

Critérios de Inclusão: faixa etária definida, entre 0 e 18 anos, diagnóstico confirmado de dengue por exame sorológico: isolamento viral ou PCR positivo para ácido

nucleico de vírus Dengue, ou presença de IgM, ou de proteína viral NS1 ou o critério clínico com vínculo epidemiológico.

Critérios de Exclusão: Pacientes cujos prontuários não estavam disponíveis para consulta ou sem registros de evolução clínico-laboratorial.

4.1.3 –Seleção dos casos

Os casos foram selecionados nos hospitais de referência pediátricos do estudo a partir das listas de crianças internadas por dengue nas enfermarias e unidades de terapia intensiva e intermediária e das fichas de notificação de casos suspeitos de dengue registrados pelo serviço de vigilância em saúde hospitalar no período. Foram selecionados como casos as crianças de 0 a 18 anos internadas nos hospitais do estudo no período de 01/11/2007 a 30/06/2008, com diagnóstico confirmado de dengue por sorologia ou isolamento viral ou critério clínico com vínculo epidemiológico, que preencheram o critério de definição de caso grave de dengue ou dengue com quadro de choque. Utilizou-se a definição de choque descrita acima, que foi definida para o estudo. Foram considerados os casos já registrados como choque e reclassificados aqueles que não haviam sido previamente identificados, assim como excluídos ou reclassificados para o grupo controle, os registrados como choque que não preenchiam os critérios de definição.

4.1.4- Seleção dos controles

Os controles foram selecionados a partir das listas de pacientes internados com dengue nas enfermarias, unidades intermediárias e de terapia intensiva e das fichas de notificação de casos suspeitos do serviço de vigilância em saúde dos hospitais, selecionados com base na data de internação dos casos, de acordo com o seguinte critério: casos de dengue com confirmação laboratorial ou critério clínico com vínculo epidemiológico, internados no período de 01/11/2007 e 30/06/2008, que não apresentaram dengue grave com a data mais próxima da data de internação. A adoção desta forma de seleção dos controles permite minimizar possíveis diferenças quanto à intervenção e às orientações clínicas adotadas ao longo da epidemia que, desta forma, afetariam igualmente os casos e controles.

Wacholder citou algumas razões para o uso de controles hospitalares, como a possibilidade de selecionar controles cujo padrão de referência seja similar ao dos casos e que presumivelmente vêm da mesma base de estudo, a obtenção de informação de qualidade similar e finalmente a conveniência (Lasky & Stolley, 1994). Nesse estudo ficou clara a necessidade de seleção de controles hospitalares, uma vez que os parâmetros investigados foram clínico-laboratoriais e a população de origem corresponde aos pacientes internados com diagnóstico de dengue (Wacholder, 1992). O viés de Berkson não foi um problema do estudo, já que a população de base, a partir da qual foram selecionados os casos e os controles, é composta exatamente pelos pacientes internados por dengue.

4.1.5- Plano Amostral

O cálculo amostral para o estudo foi realizado em conformidade com as orientações para cálculo de amostras para Estudos Caso-Controlle com múltiplos controles por caso (Schlesselman, 1982).

Fórmula de Cálculo:

$$n = [Z\alpha\sqrt{(1+1/c).p'.q'} + Z\beta\sqrt{p1.q1 + p0.q0/c}]^2 / (p1-p0)^2$$

Onde:

n= número de casos necessários; c= número de controles por caso; n.c= número de controles necessários

α = nível de significância; β = erro (complementar ao poder (1- β) do estudo)

$Z\alpha$ e $Z\beta$ = valores da curva normal padrão correspondentes a α e β

$p0$ = probabilidade estimada de exposição entre controles; $q0 = 1 - p0$

R= Risco Relativo (Odds Ratio) mínimo que se deseja detectar no estudo

$p1 = p0 \cdot R / [1 + p0(R-1)]$; $q1 = 1 - p1$

$p' = (p1 + c \cdot p0) / (1 + c)$; $q' = 1 - p'$

Considerando nível de confiança (1- α) de 95%, poder de 80% e razão casos/controles de 1 para 2,5, proporção de exposição entre controles de 40%, uma razão de chances de 2 seria detectável com amostra de 88 casos e 176 controles. Foram avaliados 89 casos e 219 controles.

4.1.6 - Operacionalização do Estudo

1- Inicialmente foram discutidas as variáveis que seriam coletadas com posterior definição e elaboração de instrumento para coleta dos dados nos prontuários

2- A seguir foi elaborado o manual de preenchimento das variáveis do instrumento de coleta de dados;

3- O Projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz e da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (anexos 3 e 5);

4 – Foi realizado contato com os diretores dos Hospitais de referência para apresentação do estudo;

5- Foram definidos os casos que preenchiam os critérios de inclusão para dengue grave e feita a avaliação do número de casos em cada hospital;

6 – Realizado treinamento dos bolsistas de iniciação científica que participaram da coleta de dados;

7- Realizadas reuniões com os diretores dos hospitais, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, para autorização para a realização do estudo piloto e organização da logística para o levantamento dos prontuários. Foram elaborados os documentos de autorização para realização da pesquisa, assinados pelos diretores dos respectivos hospitais: Hospital Municipal Jesus, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Instituto Fernandes Figueira (anexos 4, 6 e 7) .

8- Realizado estudo piloto para adequação do instrumento de coleta de dados e avaliação da proporção de exposição entre controles;

9- Iniciado o trabalho de campo nos hospitais;

10- Realizadas reuniões periódicas para avaliação e acompanhamento do trabalho de campo;

11- Realizadas supervisões do trabalho de campo, com coleta de dados pela equipe responsável pelo trabalho;

12- Elaborado o banco de dados com digitação das variáveis coletadas;

13- Realizada análise de dados (análise exploratória das variáveis; análises univariadas investigando associações entre possíveis fatores preditivos de gravidade em doentes de dengue; cálculo de razões de chance; análise multivariada para variáveis com significância estatística na análise bivariada);

14- Divulgação dos resultados da pesquisa por meio de artigos científicos e reuniões com especialistas e gestores.

4.1.7- Coleta de Dados

Os prontuários dos pacientes selecionados foram consultados no arquivo médico dos respectivos hospitais após autorização para acesso aos mesmos pela respectiva direção e chefia imediata. A equipe de bolsistas responsável pela coleta dos dados solicitava os prontuários na semana anterior à coleta e assim sucessivamente.

Variáveis do instrumento de coleta - Foram coletados dados de: identificação, história anterior de dengue, dados vacinais, dados do domicílio, atendimentos e encaminhamentos prévios, história clínica, presença de co-morbidades, exames laboratoriais e de imagem, dados de exame físico, sinais de alarme, sinais de choque, complicações, terapêutica, conclusão e diagnóstico final caracterizado pela classificação de risco proposta pelo Ministério da Saúde, A, B, C e D (Brasil, MS, 2009), pela classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1997).

4.1.8 - Análise dos dados

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos casos e controles foram obtidos nos prontuários dos pacientes e registrados no instrumento de coleta de dados elaborado para o estudo (anexo 1). O preenchimento das variáveis foi realizado de acordo com o instrutivo elaborado para a pesquisa (anexo 2). Os registros foram organizados em um banco de dados informatizado em Excel2008, onde foram verificadas inconsistências e realizadas correções. Foi realizada a análise estatística no Programa SPSS versão 18.0 e Stata versão 10.0.

A análise das variáveis coletadas no estudo teve um caráter inicialmente exploratório, no sentido de que se pudesse descrever a situação dos casos e controles em relação ao amplo espectro de variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais pesquisadas, assim como observar a completitude do registro das mesmas para prosseguimento da análise.

Foram descritas: distribuição de casos e controles por sexo, faixa etária e raça; frequência de casos de dengue internados nos hospitais pediátricos de referência do estudo por dengue clássico, FHD\SCD e pelas demais classificações; frequência de sinais e sintomas clínicos para suspeita de dengue; frequência de sinais e sintomas clínicos no exame físico; frequência de resultados de exames laboratoriais e de imagem; frequência de óbitos por dengue entre as crianças hospitalizadas; tempo de permanência entre casos e controles; intervalos de tempo entre o início dos sintomas e a internação, o início dos sintomas e o choque, entre o choque e a internação, entre o início e o final da febre, entre o final da febre e o choque; frequência de sinais de choque entre os casos; frequência de sinais de alarme entre casos e controles; co-morbidades e complicações nos dois grupos; motivos de internação, atendimento prévio em unidades de saúde, local e número de atendimentos prévios; confirmação diagnóstica laboratorial nos dois grupos.

Inicialmente foram analisadas variáveis demográficas, incluindo dados sócio-econômicos, sexo, idade, raça. A análise de outras variáveis nesta dimensão foi comprometida pela ausência de registro.

Para a análise da associação da idade ao dengue que evoluiu com choque foram criadas duas categorias variando de 0 a 9 anos e de 10 a 18 anos. Esta opção de ponto de corte se seguiu à exploração inicial dos dados, em que se observou a média e a mediana de 8,8 anos. Para os casos a média de idade foi 7,9 anos e a mediana 8,0 e para os controles a média foi 9,1 anos e a mediana 9,5 anos. Optou-se pela não categorização em três estratos, uma vez que as OR brutas obtidas nos estratos de 0 a 4 anos (OR:2,4) e de 5 a 9 (OR:2,6) anos se apresentaram muito semelhantes.

A variável raça cor foi categorizada em branca e não branca, já que para a raça amarela não havia registro, para indígenas apenas 1 registro e 4 registros para preta. Os demais pertenciam a raça cor parda e por isso foi definida esta categorização.

O atendimento em unidades de saúde incluiu nesta categoria diferentes tipos de unidade onde o atendimento foi realizado, tais como unidades da rede básica - postos e centros de saúde, unidades de pronto atendimento (UPAs) e tendas de hidratação e as unidades hospitalares.

A partir da análise inicial dos dados, decidiu-se pela necessidade de criar variáveis que organizassem os dados referentes ao exame físico realizado durante o período de

internação dos pacientes, bem como os dados laboratoriais e de exames de imagem, por dia de doença, visando à melhor avaliação da evolução dos sinais e sintomas apresentados no curso da internação e melhor avaliando a possível associação dos mesmos à gravidade. Inicialmente todos os sinais e sintomas e resultados de exames laboratoriais foram reclassificados de acordo com o dia de internação, sendo, portanto, reorganizado todo o banco de dados nesta lógica. A seguir, todas as variáveis foram recodificadas, para os casos de choque de modo a garantir que os sinais e sintomas e resultados de exames laboratoriais e de imagem que seriam analisados para os casos, de fato haviam ocorrido antes do choque. Portanto, foi definido o dia do choque para cada paciente e as informações foram recodificadas, sendo registrados os dados de até 72 horas antes do choque. Como a maior parte dos casos do estudo apresentou o quadro de choque no dia da internação, para estes só foi possível resgatar informações clínicas do dia do choque, embora tenha sido possível para alguns resgatar resultados de exame laboratorial que foram realizados antes da internação naquele hospital, e que haviam sido registrados no prontuário. Para os demais casos foi escolhido o dia anterior ao choque, quando o intervalo era de dois dias ou o pior resultado de hemograma no período de até 72 horas. Este procedimento garantiu a coleta de dados referentes ao período anterior ao choque e a adequada avaliação dos parâmetros clínico-laboratoriais anteriores à ocorrência do desfecho.

Foi possível observar que o intervalo entre a data do início dos sintomas e a data da internação situava-se entre o quarto e o sexto dia de doença, tanto para os casos como para os controles. Desta forma, foram criadas variáveis para os sinais e sintomas relativos aos controles resgatando a presença dos mesmos neste período para comparação com os casos, mantendo-se uma relação temporal entre eles quanto à evolução, considerando a história natural da doença.

Posteriormente definiu-se a necessidade de derivar algumas variáveis congregando dados registrados em diferentes campos do instrumento de coleta de dados, uma vez que elas representavam a mesma informação. Portanto, foi definida a pertinência de construção de variáveis finais que contemplassem os registros de toda a fase que precedeu o choque para os casos e do período correspondente para os controles.

A variável sonolência foi derivada a partir de informações sobre o sintoma na fase de suspeita da doença, como variável pesquisada na evolução do paciente internado e como sinal de alarme.

A dispnéia foi um sinal pesquisado no registro da história patológica pregressa ou anamnese do dia da internação, da evolução, bem como da fase de possível agravamento, como desconforto respiratório, um sinal de alarme definido na literatura.

A variável sangramento foi construída para avaliar sangramentos leves como epistaxe, gengivorragia e outros que podem cursar no quadro de dengue. A variável “hemorragias importantes” media o sangramento visceral, um sinal de alarme já definido. Vômitos e vômitos persistentes também foram avaliados como variáveis distintas, sendo os vômitos persistentes um sinal de alarme. Lipotímia e tonteira foram analisadas como uma variável derivada. Hepatomegalia dolorosa e abdome doloroso à palpação também originaram nova variável.

Foram definidos pontos de corte para análise de parâmetros laboratoriais considerando as variações por faixa etária e os valores de referência da literatura.

Em relação ao valor de hematócrito foi definido o ponto de corte para hemoconcentração, com base na definição de valores por idade, assim como para o valor de avaliação da concentração de hemoglobina foi utilizada a referência por idade (Tabela 4).

Tabela 4- Valores de referência para avaliação de hematócrito e hemoglobina em crianças por grupo de idade.

Referência para avaliação do valor de hematócrito por grupo de idade em crianças	
Idade	Valor de referência \pm 2DP
3 meses - 5 meses	37 \pm 4
6 meses - 11 meses	35 \pm 4
1 - 4 anos	36 \pm 4
5 - 9 anos	37 \pm 4
> 10 anos	40 \pm 4

Referência para avaliação do valor de hemoglobina em crianças por grupo de idade.	
Idade	Valor de Referência
3 meses - 5 meses	11,5 \pm 1,5
6 meses - 11 meses	11,3 \pm 1,5
1 - 4 anos	11,8 \pm 1,2
5 - 9 anos	12,3 \pm 1,2
> 10 anos	13,2 \pm 1,5

Fonte: Manual de Diagnóstico e Manejo Clínico Criança, MS/ SVS, 2011.

A leucopenia foi definida como a contagem de leucócitos abaixo de 4.000/mm³ e a leucocitose acima de 14.000/mm³. A plaquetopenia foi definida como a contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³. O valor de referência para uréia aumentada foi acima de 20mg% e creatinina >1,1mg/dl. Os valores de referência para aumento de AST e ALT foi acima de 45 UI. Para definição de hiponatremia foi considerado Na <138 mEq/l. O valor de corte para alteração da Po₂ foi abaixo de 80 mmHg, HCO₃ <21mmol, PCO₂>45mmHg. Para TAP e PTT considerou-se valor prolongado acima de 35s (Pesce In: Kliegman et al 2010; Brasil, MS, 2011).

Após a definição dos parâmetros clínico-laboratoriais de referência, foram realizadas tabulações iniciais das variáveis nos casos e controles e calculadas as razões de chance (Odds Ratio) brutas e respectivos intervalos de confiança (IC:95%), testando-se a

significância estatística, por meio de regressão logística univariada, visando estimar a associação entre uma variável resposta (dengue grave) e o conjunto de potenciais fatores de risco. Posteriormente, as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho de interesse foram incluídas para análise de regressão logística multivariada para o estabelecimento de parâmetros de gravidade presentes nos pacientes. As variáveis foram selecionadas para o modelo de regressão logística multivariado utilizando como critério $p < 0,20$. Foi utilizado o método “forward stepwise” para inclusão e exclusão progressiva das variáveis de menor significância estatística até permanecerem no modelo aquelas com $p < 0,05$ (Schlesselman, 1982; Fleiss, 1981).

4.2-Aspectos Éticos

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – CEP/ENSP/FIOCRUZ, sob o número de protocolo conforme discriminado a seguir:

PROTOCOLO DE PESQUISA CEP/ENSP – Nº 174/10

CAAE: 0185.0.031.000-10 (Anexo 3)

O trabalho foi submetido e aprovado pelas seguintes instituições para obtenção e coleta de dados:

- Secretaria Municipal e Defesa Civil do Rio de Janeiro (SESDC)

- Realização do trabalho de campo no Hospital Municipal Jesus (descritos no instrumento de coleta de dados) para a coleta de dados dos prontuários (Anexo 4);
- Superintendência de Vigilância em Saúde para acesso ao banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) referentes às notificações de dengue no período de 1998 a 2008 (Anexo 5);

- Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Realização do trabalho de campo no referido hospital (descritos no instrumento de coleta de dados) para a coleta de dados dos prontuários (Anexo 6);

- Instituto Fernandes Figueira/ FIOCRUZ - Realização do trabalho de campo no hospital da referida unidade (descritos no instrumento de coleta de dados) para a coleta de dados dos prontuários (Anexo 7).

5- RESULTADOS

5.1-Descrição dos casos e controles segundo características demográficas, clínicas e laboratoriais

A população do estudo (n=308) era de 89 casos e 219 controles. Foram inicialmente selecionados 108 casos.

Com base no critério de definição de choque utilizado no trabalho, foram realizadas as exclusões e o total que permaneceu no estudo foi de 89 casos de choque.

Na população total do estudo 37,3% das crianças tinham registro de confirmação laboratorial, e a distribuição por casos e controles está apresentada na Tabela 5. Os demais pacientes permaneceram com diagnóstico clínico com vínculo epidemiológico.

Tabela 5 – Distribuição dos casos e controles segundo registro de confirmação laboratorial.

	Casos		Controles	
Diagnóstico Laboratorial	n	%	n	%
Sim	29	32,6	86	39,3
Não	60	67,4	133	60,7
	89	100,0	219	100,0

A distribuição da população do estudo por sexo foi semelhante. Dentre os casos 48,3% do sexo masculino e 51,6% feminino e nos controles 47,4% do sexo masculino e 52,5% feminino.

Em relação à distribuição dos casos e controles por raça cor, observou-se que nos casos havia somente o registro de pacientes brancos (36%) e pardos (29,2%). Dentre os controles havia registro de pacientes brancos (32%), pretos (2,3%), pardos (32,9%) e 1 indígena (5%). Optou-se pela categorização entre brancos e não brancos pelo pequeno número de pacientes das outras raças. Observou-se entre os casos 36% de brancos e 29,2% de não brancos e entre os controles 32% de brancos e 35,6% de não brancos. A distribuição dos casos e controles por idade contínua está apresentada nas Figuras 9 e 10. Os casos apresentaram média de idade de 7,91, desvio padrão 3,41 e mediana 8,08; os controles apresentaram média de 9,16 anos, desvio padrão 3,54 e mediana 9,50. Os controles

apresentaram média e mediana de idade mais elevada em relação aos casos.

Figura 9 – Distribuição dos casos por idade.

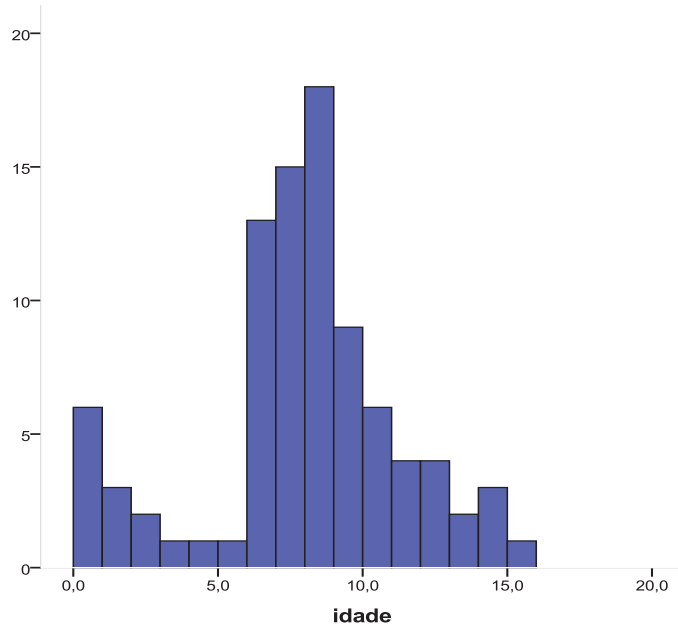
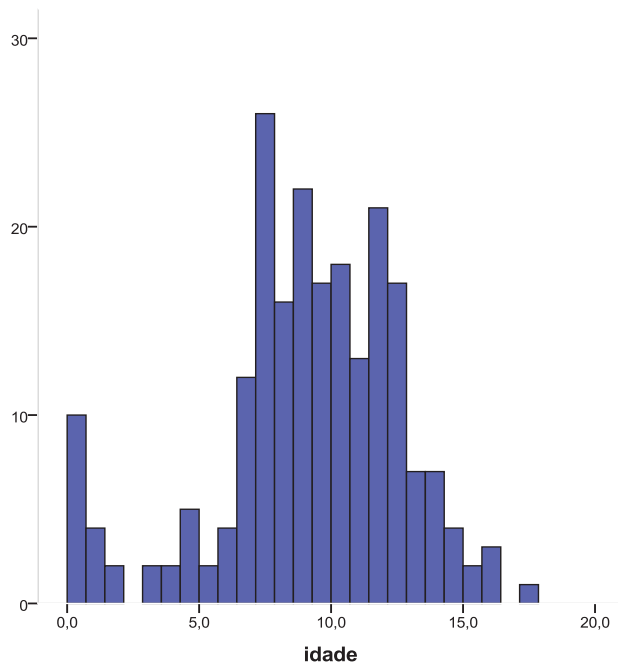


Figura 10 – Distribuição dos controles por idade.



A análise da idade utilizando as categorias de 0 a 9 anos e 10 a 18 anos, demonstrou que 77,5% dos casos tinha até 9 anos e 22,5% de 10 a 18 anos. Entre os controles 56,6% estava na faixa de até 9 anos e 42,5% de 10 a 18 anos.

Constatou-se que 71% dos casos e 60% dos controles já haviam recebido atendimento prévio à internação. Em relação aos locais de atendimento prévio à internação observou-se que 43,8% dos casos e 35,6% dos controles haviam sido atendidos em outras unidades hospitalares antes da internação avaliada no estudo. Em seguida aparecem as unidades da rede básica de atendimento (11,2% nos casos; 13,7% nos controles), e em igual proporção as unidades de pronto atendimento – UPA's e tendas de hidratação (7,9% nos casos; 4,6% nos controles).

Em relação à presença de comorbidades nos pacientes do estudo, houve importante ausência de registro deste dado nos prontuários. Entre casos e controles, as comorbidades apresentaram a seguinte distribuição: asma brônquica (7;15), doença hematológica (1;0), diabetes (1;1), desnutrição (1;1), rinite, (0;5), hipertensão (0;1).

O uso de paracetamol foi registrado em 5,6% dos casos e 7,3% dos controles.

A análise dos sintomas para suspeita de dengue entre casos e controles demonstrou que os vômitos constituíram o sintoma mais freqüente ocorrendo em 84,3% dos casos e 77,2% dos controles. A seguir apareceu a prostração para os casos (57,3%) e a cefaléia para os controles (56,2%). Como terceiro sintoma mais freqüente apareceram a cefaléia para os casos (53,9%) e a prostração para os controles (48,4%) (Tabela 61).

Tabela 6 – Proporção de sinais e sintomas para suspeita de dengue nos casos e controles

Sinais/Sintomas	Casos (n=89)	Controles (n=219)
	n (%)	n (%)
Vômitos	75 (84,3)	169 (77,2)
Cefaléia	48 (53,9)	123 (53,2)
Prostração	51 (57,3)	106 (48,4)
Mialgia	27 (30,3)	92 (42,0)
Sangramento	41 (46,1)	86 (39,3)
Anorexia	29 (32,6)	73 (33,4)
Disuria	2 (2,2)	66 (30,1)
Prurido	17 (19,1)	57 (26,0)
Diarreia	27 (30,3)	56 (25,6)
Exantema	28 (31,5)	51 (23,3)
Náuseas	10 (11,2)	31 (14,2)
Dor retrorbitária	9 (10,1)	28 (12,8)
Artalgia	7 (7,9)	25 (11,4)
Tonteira	13 (14,6)	19 (8,7)
Paladar alterado	1 (1,1)	14 (6,4)

Foi avaliado o intervalo de tempo entre o início e o final da febre para casos e controles . Para ambos os grupos a mediana de intervalo de tempo entre o início e o final da febre foi de 4 dias e média 3,8 dias para os casos e 4,2 dias para os controles.

A análise da data de ocorrência do choque em relação à data do término da febre revelou que 15 (16,8%) dos pacientes evoluíram com quadro de choque na data do término da febre, 15 (16,8%) com intervalo de 1 dia após a febre, e 13 (14,6%) com intervalo de 2 dias . Em relação ao dia de doença em que ocorreu o choque observou-se que 59,5% dos choques ocorreram no 5º e 6º dias de doença e 81% dos choques ocorreram entre o quarto e o sétimo dia de doença . Foi calculado o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a internação e observou-se que nos casos a média foi de 4,6 dias e nos controles 4,9 dias.

Foi avaliado o intervalo de tempo entre a data do choque e a data da internação e observou-se que dos 89 casos do estudo 70 (78,6%) internaram na mesma data do choque. Dentre os demais 11 (12,3%) evoluíram com quadro de choque 1 dia após a internação, 6 (6,7%) 2 dias após, 1(1,1%) 4 dias após e 1(1,1%) 6 dias após a internação .

Observou-se que nos casos a média do tempo de permanência foi de 5,8 dias e para os controles 4,6 dias e a mediana 5 e 4 dias respectivamente. O número de dias internados variou até 34 dias para os casos e até 27 dias para os controles. Somente 11% dos controles permanecem mais de 7 dias internados, enquanto 39,3% dos casos apresentaram tempo de permanência maior que 7 dias (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos casos e controles por tempo de permanência hospitalar.

Tempo de permanência (dias)	Casos (n %)	Controles (n %)
0 a 3	9 (10,1)	93 (42,4)
4 a 6	45 (50,6)	102 (46,6)
≥ 7	35 (39,3)	24 (11,0)

A análise dos motivos de internação revelou que dentre os casos o principal motivo foi exatamente o choque (22,5%), em seguida aparece a categoria “outros” que engloba febre alta, crise convulsiva, sangramento, neutropenia febril, derrame cavitário, plaquetopenia, pico hipertensivo e lactente. Quanto aos controles a categoria “outros” aparece como mais frequente (22,4%) seguida de monitorização e reposição volêmica (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição de casos e controles segundo motivos de internação.

Motivos de Internação	Casos (n %)	Controles (n %)
Monitorização e reposição volêmica	10 (11,2)	40 (18,3)
FHD ou choque	20 (22,5)	13 (5,9)
Sinais de Alarme	7 (7,9)	10 (4,6)
Outros	13 (14,6)	49 (22,4)
Possíveis sinais de alarme	1 (1,1)	15 (6,8)
Sem informação	38 (42,7)	92 (42,0)

A distribuição dos sinais clínicos utilizados no estudo para definição de choque evidencia que o enchimento capilar prolongado foi o sinal mais freqüente (74,1%), seguido de hipotensão arterial (63,4%) e extremidades frias (59,7%).

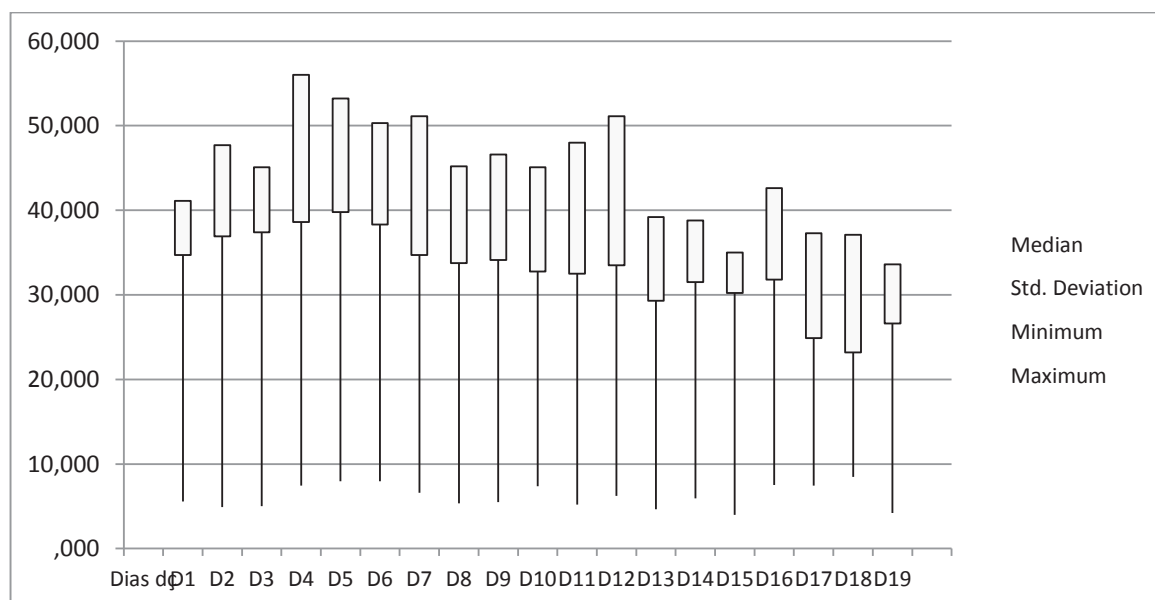
Em relação aos sinais de alarme observa-se que a queda de plaquetas apareceu em 92,1% dos casos e 85,4% dos controles, seguida do aumento de hematócrito (65,2% nos casos e 51,1% nos controles) e de dor abdominal intensa (53,9% nos casos e 32,4% nos controles) (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição de casos e controles segundo registro de sinais de alarme.

Sinais de alarme	Casos		Controles	
	Sim n (%)	Não n (%)	Sim n (%)	Não n (%)
Letargia	41 (46,1)	41 (46,1)	11 (5,0)	192 (87,7)
Agitação	21 (23,6)	58 (65,2)	8 (3,7)	201 (91,8)
Vômitos Persistentes	21 (23,6)	52 (58,4)	29 (13,2)	167 (76,3)
Lipotímia	18 (20,2)	46 (51,7)	17 (7,8)	146 (66,7)
Oligúria	36 (40,4)	40 (44,9)	14 (6,4)	186 (84,9)
Hipotermia	36 (41,4)	40 (44,9)	2 (0,9)	206 (94,1)
Desconforto Respiratório	45 (50,6)	39 (43,8)	21 (9,6)	188 (85,8)
Dor Abdominal Intensa	48 (53,9)	24 (27)	71 (32,4)	137 (62,6)
Hepatomegalia	36 (40,4)	35 (39,3)	55 (25,1)	144 (65,8)
Hemorragias	29 (32,6)	53 (59,6)	26 (11,9)	187 (85,4)
Aumento do Hematócrito	58 (65,2)	21 (23,6)	112 (51,1)	91 (41,6)
Queda de Plaquetas	82 (92,1)	2 (2,2)	187 (85,4)	23 (10,5)

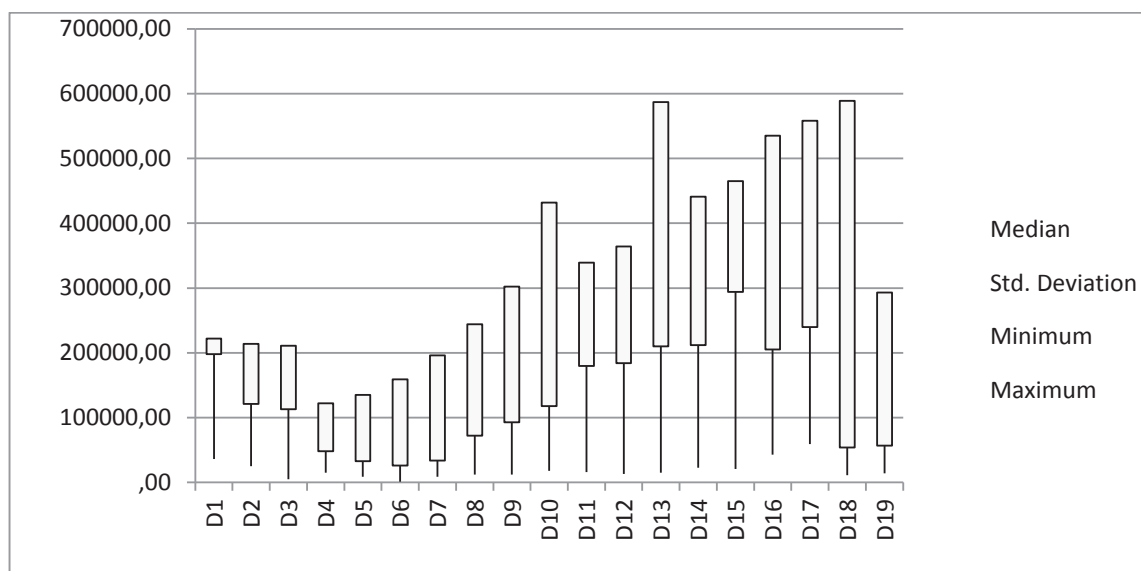
A variação na mediana, desvio padrão, valor máximo e mínimo do hematócrito por dia de doença está apresentada na Figura 11. A mediana do valor do hematócrito apresentou valores crescentes, com o maior valor registrado no quinto dia de doença e posterior decréscimo. Este perfil está de acordo com a história natural da doença, já que o quinto dia corresponde ao período em que ocorre a defervescência e possível agravamento do quadro.

Figura 11– Mediana, desvio padrão e concentração máxima e mínima de hematócritopor dia de doença nas crianças hospitalizadas por dengue.



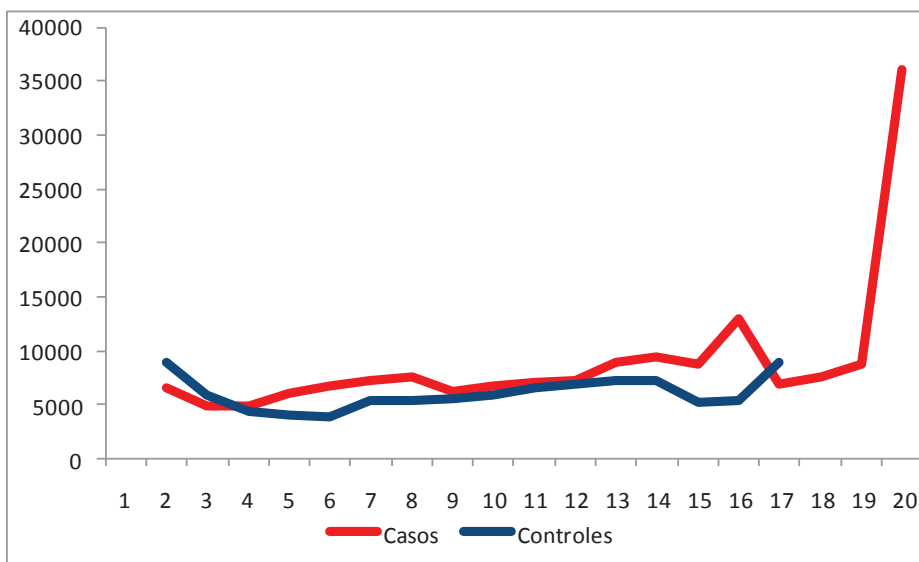
A contagem de plaquetas apresentou expressiva queda a partir do quarto dia do início dos sintomas, mantendo a mediana abaixo de 50.000 até o sétimo dia de doença, o que está de acordo com a evolução da doença. A queda que se observa em um período tardio está relacionada aos pacientes que apresentaram complicações como infecção secundária, lesão visceral, coagulação intravascular disseminada (CIVD) (n=3) (figura 12).

Figura 12 – Mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo de plaquetas por dia de doença.



A curva de leucócitos para casos e controles apresentou padrão distinto. Nos casos observou-se que, entre o segundo e o quarto dia de doença a mediana dos valores de leucócitos manteve-se baixa, mas acima do ponto de corte definido no estudo para leucopenia. Os valores de mediana apresentaram-se elevados no décimo quinto (12.900) e décimo nono (36.000) dias de doença, bem acima do ponto de corte para leucocitose ($>14.000/\text{mm}^3$) o que correspondeu aos pacientes que cursaram com complicações (infecção secundária, CIVD, lesão visceral). Para os controles observou-se a manutenção da mediana, com valores abaixo do ponto de corte para leucopenia entre o terceiro e sexto dias, sem valores extremos, com pequena elevação no décimo sexto dia (Figura 13).

Figura 13 – Distribuição de casos e controles segundo mediana do número de leucócitos por dia de doença.



A variação na mediana dos valores das aminotransferases está demonstrada nas figuras 14 e 15. A mediana do valor de AST nos casos mantém-se acima do ponto de corte entre o segundo e o décimo segundo dia de doença. A partir do décimo sexto dia apresenta elevação acima de 2 vezes o normal, o que é definido como referência para disfunção hepática. Nos controles o valor apresenta-se elevado a partir do terceiro dia, com valores 2 vezes acima do normal entre o sexto e oitavo dia e no décimo sexto dia. Em relação à ALT observou-se pequena elevação no quarto, décimo primeiro e a partir do décimo quarto dia para os casos. Nos controles a elevação ocorreu entre o oitavo e o décimo segundo dia e no décimo quarto dia de doença.

Figura 14 – Distribuição de casos e controles segundo mediana de concentração de AST por dia de doença.

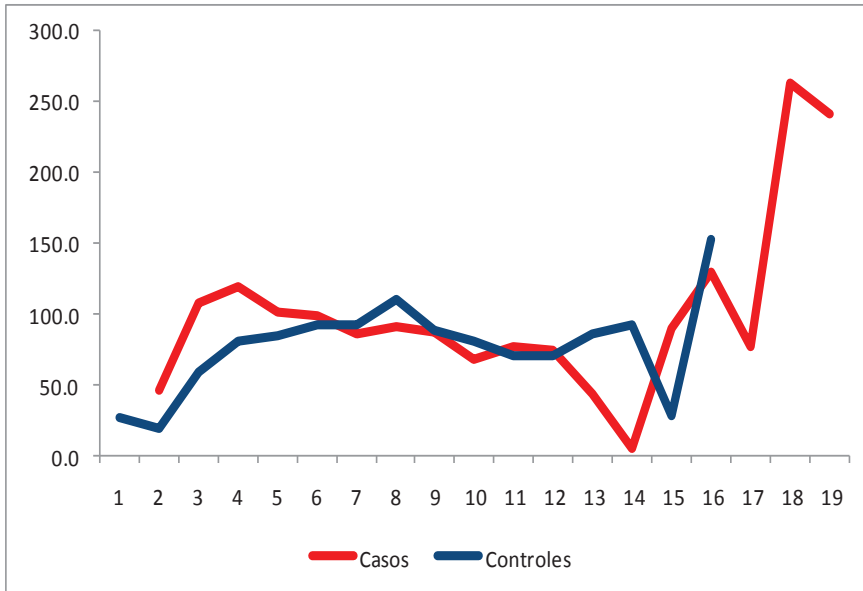
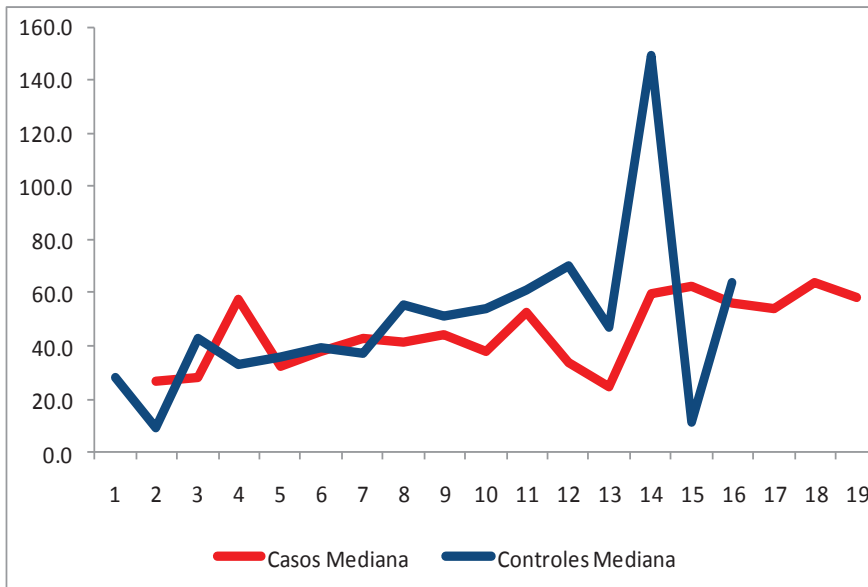


Figura 15 – Distribuição de casos e controles segundo mediana de concentração de ALT por dia de doença.



Em relação às complicações destacam-se a hipertensão e a infecção secundária como achados mais frequentes nos casos (tabela 10). Entre os controles apenas houve registro de hipertensão (n=6), recrudescência da febre (n=12) e infecção secundária (n=9).

Tabela 10 – Distribuição de casos segundo registro de complicações.

Complicações	n (%)
Hipertensão	23 (25,84)
Infecção Secundária	21(23,60)
Recrudescência da Febre	19 (21,35)
Insuficiência Respiratória	18 (20,22)
Insuficiência Cardíaca	10 (11,24)
CIVD	8 (8,99)
Insuficiência Renal	7 (7,87)
Falência Orgânica	7 (7,87)
Insuficiência Hepática	3 (3,37)

Dos 308 pacientes do estudo, 10 evoluíram para óbito. Todos eram casos, ou seja, cursaram com choque. Destes, 2 foram a óbito no mesmo dia da internação e do choque, 3 apresentaram intervalo de 1 dia entre internação e choque e óbito e os demais foram a óbito em até 5 dias da internação e choque, à exceção de 1 paciente que apresentou intervalo de 13 dias.

5.2- Fatores Demográficos, Clínicos e Laboratoriais associados ao dengue grave em crianças

A associação entre a variável resposta (choque) e o grupo de fatores de risco potenciais foi avaliada por regressão logística univarida. As variáveis que apresentaram associação significativa com o desfecho de interesse na análise exploratória ($p < 0,20$) foram selecionadas para inclusão de covariáveis em um modelo de regressão logística

multivariado. Foi utilizado o método “forward stepwise”, considerando $p < 0,05$ como critério para manutenção das variáveis no modelo.

A distribuição de casos e controles segundo características demográficas e de atendimento prévio em unidades de saúde, características clínicas e laboratoriais foram avaliadas quanto à associação ao desfecho dengue grave e calculadas as respectivas odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC) e nível de significância (tabela 11). Dentre as variáveis demográficas, a faixa de idade de até 9 anos apresentou-se significativamente associada aos casos graves de dengue, considerando a análise em dois estratos de idade. As variáveis sexo e raça não apresentaram associação significativa ao dengue grave.

Em relação ao atendimento prévio à internação em outra unidade de saúde e número de unidades de atendimento prévio, não foi encontrada associação significativa aos casos graves nas crianças estudadas, porém ambas as variáveis foram selecionadas para inclusão no modelo de regressão logística multivariada.

Dentre as variáveis clínicas foram analisados sintomas para suspeita de dengue, dados da evolução clínica e sinais de alarme. A dispnéia apresentou associação significativa aos casos de dengue grave. A sonolência, da mesma forma, apresentou forte associação ao dengue grave. A oligúria apresentou-se significativamente associada aos casos de dengue que evoluíram para o choque. Todos os demais sinais de alarme apresentaram associação significativa ao desfecho – hepatomegalia dolorosa, dor abdominal intensa, vômitos persistentes, hemorragias importantes, hipotermia, aumento repentino do hematócrito, queda brusca de plaquetas e lipotímia.

A ausculta pulmonar alterada ao exame físico não apresentou associação significativa ao dengue grave, mas foi selecionada para avaliação no modelo multivariado. O derrame pleural apresentou associação significativa aos casos graves. O edema demonstrou associação significativa ao choque. O sangramento, ao contrário das hemorragias importantes, não estava associado ao dengue grave. O exantema não apresentou associação significativa ao desfecho, mas foi selecionado para avaliação no modelo.

As petéquias não apresentaram associação significativa ao dengue grave. Sinais e sintomas relacionados à suspeita de dengue como cefaléia e dor retroorbitária também não demonstraram associação significativa à doença grave.

Dentre as variáveis laboratoriais analisadas a hemoconcentração e a concentração de hemoglobina não apresentaram associação significativa ao desfecho.

A leucopenia apresentou associação significativa ao dengue grave com efeito protetor. A leucocitose apresentou direção inversa da associação. A plaquetopenia não apresentou associação ao dengue com evolução para o choque. O aumento da concentração de uréia no sangue apresentou-se significativamente associado ao dengue grave. O aumento de ALT estava significativamente associado ao dengue grave. A hiponatremia não estava associada à gravidade. Em relação aos exames de imagem somente o RX tórax foi avaliado, não havendo registros suficientes da realização dos outros exames para análise. Não foi observada associação aos casos graves.

Tabela 11– Distribuição dos Fatores Demográficos, Clínicos e Laboratoriais associados ao dengue grave em crianças.

Variáveis		Casos n (%)	Controles n (%)	OR brutas	(IC95%)	p-valor
<i>Demográficas/Atendimentos prévios</i>						
Idade (anos)	0 a 9	69 (77,5)	124 (56,6)	2,5	(1,5 - 4,6)	*0,001
	10 a 18	20 (22,5)	93 (42,5)	1,0		
Sexo	Feminino	46 (51,7)	115 (52,5)	1,0		0,870
	Masculino	43 (48,3)	104 (47,5)	1,0	(0,6 - 1,7)	
Raça	Branco	32 (36,0)	70 (32,0)	1,0		0,310
	Não branco	26 (29,2)	78 (35,6)	1,3	(0,7 - 2,5)	
Atendimento prévio Unidade de saúde	sim	63 (70,8)	130 (59,9)	1,6	(0,9 - 2,7)	*0,075
	não	26 (29,2)	87 (40,1)	1,0		
Unidades atend prévio	2 a 4	20 (31,7)	25 (19,1)	1,9	(1,0 - 3,9)	*0,053
	1	43 (68,2)	106 (80,9)	1,0		
<i>Clínicas</i>						
Dispneia	sim	48 (57,1)	27 (12,5)	9,2	(5,1 - 16,8)	*0,000
	não	36 (42,9)	188 (87,4)	1,0		
Sonolência	sim	42 (50,0)	12 (5,7)	16,6	(8,1 - 34,3)	*0,000
	não	42 (50,0)	200 (94,3)	1,0		
Oligúria	sim	36 (47,4)	14 (7,0)	12,0	(5,9 - 24,2)	*0,000
	não	40 (52,6)	186 (93,0)	1,0		
Ausculta pulmonar alt	sim	44 (53,0)	75 (43,6)	1,5	(0,9 - 2,4)	*0,159
	não	39 (47,0)	97 (56,4)	1,0		
Derrame pleural	sim	56 (70,0)	79 (52,3)	2,1	(1,2 - 3,8)	*0,010
	não	24 (30,0)	72 (47,7)	1,0		
Abdome doloroso à palp	sim	74 (88,1)	140 (66,0)	3,8	(1,8 - 7,8)	*0,000

	não	10 (11,9)	72 (34,0)	1,0		
Hepatomegalia	sim	40 (59,7)	62 (39,0)	2,3	(1,3 - 4,1)	*0,005
	não	27 (40,3)	97 (61,0)	1,0		
Ascite	sim	49 (72,1)	48 (41,0)	3,7	(1,9 - 7,1)	*0,000
	não	19 (27,9)	69 (59,0)	1,0		
Vômitos persistentes	sim	21 (28,8)	29 (14,8)	2,3	(1,2 - 4,4)	*0,01
	não	52 (71,2)	167 (85,2)			
Edema	sim	43 (66,1)	41 (28,3)	5,0	(2,6 - 9,3)	*0,000
	não	22 (33,8)	104 (71,7)	1,0		
Dor abdominal	sim	78 (96,3)	161 (74,5)	8,9	(2,7 - 29,3)	*0,000
	não	3 (3,7)	55 (25,5)	1,0		
Agitação/irritabilidade	sim	21 (25,6)	12 (5,6)	5,8	(2,7 - 12,4)	*0,000
	não	61 (74,4)	202 (94,4)	1,0		
Lipotímia	sim	23 (34,3)	27 (16,3)	2,6	(1,4 - 5,2)	*0,003
	não	44 (65,7)	139 (83,7)	1,0		
Sangramento	sim	45 (58,4)	91 (47,4)	1,5	(0,9 - 2,7)	*0,103
	não	32 (41,5)	101 (52,6)	1,0		
Hipotermia	sim	16 (20,5)	2 (1,0)	26,5	(5,9 - 118,8)	*0,000
	não	62 (79,5)	206 (99,0)	1,0		
Hemorragias importantes	sim	29 (35,4)	26 (12,2)	3,9	(2,1 - 7,2)	*0,000
	não	53 (64,6)	187 (87,8)	1,0		
Exantema	sim	30 (71,4)	63 (58,3)	1,7	(0,8 - 3,9)	*0,141
	não	12 (28,6)	45 (41,7)	1,0		
Petéquias	sim	48 (81,4)	116 (73,4)	1,6	(0,7 - 3,3)	0,228
	não	11 (18,6)	42 (26,6)	1,0		
Cefaléia	sim	48 (96,0)	123 (93,9)	1,6	(0,3 - 7,6)	0,580
	não	2 (4,0)	8 (6,1)	1,0		

Dor retrorbitária	sim	9 (81,8)	28 (80,0)	1,1	(0,2 - 6,4)	0,890
	não	2 (18,2)	7 (20,0)	1,0		
Vômitos	sim	75 (92,6)	169 (84,5)	2,3	(0,9 - 5,7)	*0,08
	não	6 (7,4)	31 (15,5)	1,0		
Prurido	sim	17 (54,8)	57 (61,3)	0,8	(0,3 - 1,7)	0,530
	não	14 (45,2)	36 (38,7)	1,0		
Diarréia	sim	27 (45,0)	56 (46,3)	1,0	(0,5 - 1,7)	0,870
	não	33 (55,0)	65 (53,7)	1,0		
Náuseas	sim	10 (40)	31 (41,9)	1,0	(0,3 - 2,3)	0,870
	não	15 (60)	43 (58,1)	1,0		
Tosse/Coriza	sim	8 (29,6)	24 (30,0)	1,0	(0,4 - 2,5)	0,970
	não	19 (70,4)	56 (70,0)	1,0		
<i>Laboratoriais</i>						
Hemoconcentração por idade	sim	24 (27,6)	72 (34,1)	0,7	(0,4 - 1,3)	0,273
	não	63 (72,4)	139 (65,8)	1,0		
Hemoglobina aumentada por idade	sim	32 (38,5)	83 (42,8)	0,8	(0,5 - 1,4)	0,513
	não	51 (61,4)	111 (57,2)	1,0		
Leucopenia	sim	21 (24,4)	92 (50,0)	0,3	(0,2 - 0,6)	*0,000
	não	65 (75,6)	92 (50,0)	1,0		
Leucocitose	sim	12 (13,9)	8 (4,4)	3,5	(1,4 - 8,9)	*0,009
	não	74 (86,0)	173 (95,6)	1,0		
Plaquetopenia	sim	82 (94,2)	184 (92,0)	1,4	(0,5 - 4,0)	0,502
	não	5 (5,7)	16 (8,0)	1,0		
Uréia aumentada (>20 mg%)	sim	35 (51,4)	41 (31,1)	2,3	(1,3 - 4,3)	*0,005
	não	33 (48,5)	91 (68,9)	1,0		
AST aumentado (>45UI)	sim	62 (88,6)	136 (95,7)	0,3	(0,1 - 1,0)	*0,056
	não	8 (11,4)	6 (4,2)	1,0		

ALT aumentado (>45UI)	sim	42 (60,9)	59 (41,0)	2,2	(1,2 - 4,0)	*0,007
	não	27 (39,1)	85 (59,0)	1,0		
Hiponatremia <138 mEq/l	sim	47 (83,9)	91 (72,8)	1,9	(0,9 - 4,4)	*0,108
	não	9 (16,1)	34 (27,2)	1,0		
PO2 Alterada <80mmHg	sim	16 (32,6)	15 (65,2)	0,3	(0,1 - 0,7)	*0,011
	não	33 (67,3)	8 (34,8)	1,0		
Rx tórax alterado	sim	10 (23,3)	29 (39,2)	0,5	(0,2 - 1,1)	*0,081
	não	33 (76,7)	45 (60,8)	1,0		

*Variáveis selecionadas para análise multivariada p<0,20

As variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística multivariada foram sonolência, oligúria e dispnéia.

As três variáveis apresentaram importante associação ao dengue grave, observada nos resultados das OR brutas (Tabela 11) e ajustadas no modelo (Tabela 12).

Tabela 12- Fatores associados à gravidade em crianças hospitalizadas por dengue no município do Rio de Janeiro - modelo de regressão logística multivariada.

Variáveis	OR ajustadas	(IC 95%)	p- valor
Sonolência	11,1	(4,4 - 28,3)	0,00
Oligúria	11,2	(4,5 - 27,6)	0,00
Dispnéia	9,2	(4,2 - 20,3)	0,00

6- DISCUSSÃO

O perfil epidemiológico do dengue vem se modificando no país desde 2002 com o aumento de casos graves e óbitos notificados e com o deslocamento da faixa etária de ocorrência, com 25% das notificações e hospitalizações em menores de 15 anos a partir de 2007 (Teixeira, MS, 2007). Este é o perfil que se observa no Sudeste Asiático, após sucessivas epidemias desde a segunda guerra mundial (Halstead, 2006). A faixa de idade entre 0 e 9 anos mostrou-se significativamente associada ao dengue grave no presente estudo, o que tem sido apontado na literatura (Jain & Chaturvedi, 2010; Phuong *et al*, 2004; WHO, 2005). O perfil de idade analisado neste estudo não evidenciou diferenças entre os casos e controles quanto à distribuição de pacientes por idade, porém o número de indivíduos que eram casos, na faixa de 9 a 18 anos (n=20) foi pequeno, bem como as categorias de risco, o que pode ter comprometido a observação da modificação do efeito das mesmas. A média de idade entre casos e controles foi 7,9 e 9,1 anos e a mediana 8,1 e 9,5 anos, bastante semelhante aos achados de Phuong *et al* (2004) que encontraram mediana de 7 (3,5-13) no grupo com choque e mediana de 8:3,8-14 no grupo sem choque. Países da Ásia que se apresentam como regiões hiperendêmicas, como pode ser considerado o estado do Rio de Janeiro, registram maior frequência de doença grave na faixa de 5 a 9 anos (WHO, 2005). A mudança do quadro epidemiológico do agravo em nosso país, antes com maior incidência na faixa entre 20 e 40 anos, é recente e o tempo de ocorrência de epidemias e de circulação de diferentes sorotipos virais, apontam para o deslocamento da incidência de FHD para faixas etárias mais baixas, como foi observado no Ceará a partir de 2007 e no Rio de Janeiro em 2008 (Cavalcanti *et al*, 2011; Teixeira, *et al*, 2008). No Sudeste Asiático, constitui uma das dez principais causas de hospitalização e óbitos em crianças (Jain & Chaturvedi, 2010), atingindo também os lactentes, que chegam a representar 5% das crianças hospitalizadas por dengue (Halstead *et al.*, 2002, 2006).

A faixa de escolares do ensino fundamental, que concentrou o maior número de casos, deve ser objeto de discussão quanto à oferta de cuidados em saúde e de estratégias de orientação e divulgação de medidas de controle para o dengue. Experiências em alguns países têm demonstrado a importância das crianças em idade escolar no processo de disseminação de informações em saúde e de medidas preventivas contra o agravo (Passos, 1998; Avila Montes, 2004; Madeira *et al*, 2002).

Embora a literatura aponte diferenças entre brancos e não brancos quanto ao risco de dengue com evolução para o choque, como visto na epidemia de Cuba em 1981 e em 1997 (Guzmán *et al*, 1984) o presente estudo não demonstrou maior associação da raça branca ao desfecho dengue grave. Como este foi realizado em crianças internadas, não foi possível observar diferenças na população estudada comparativamente à população de crianças em geral. Também deve ser considerada a composição racial de nossa população, que dificulta a classificação de raças (Travassos & William, 2004).

O atendimento prévio à internação foi um dado extremamente relevante que surgiu a partir da observação do perfil de casos graves analisados no estudo, em que 78% dos casos internaram no mesmo dia do choque. Dentre os casos chamou a atenção o fato de que 71% destes já tinham procurado atendimento em outra unidade de saúde e dentre estes, 32% tinham passado por mais de uma unidade de saúde antes da internação. A questão suscitada foi exatamente relativa ao tipo de atendimento oferecido e à resolubilidade do atendimento prévio (Brasil, MS, 2008). A análise exploratória dos locais de atendimento prévio evidenciou que 43% dos casos e 36% dos controles tiveram atendimento hospitalar prévio, e os demais Unidades Básicas ou Unidades de Pronto Atendimento (UPAs). Tais resultados sugerem que o atendimento prévio apenas poderá ser considerado adequado na medida em que permitir o monitoramento cuidadoso da evolução clínica da criança e a detecção precoce dos sinais de gravidade.

Considerando a gravidade dos casos à internação merecem discussão a estrutura de atendimento necessária à adequada assistência a estes pacientes e a importância do sistema de referência especializado no atendimento a essa emergência infecciosa. Se por um lado a forma grave de infecção pelo DENV segue um padrão de instabilidade hemodinâmica causada pelo extravasamento capilar recorrente, que pode levar a morte se não tratada, por outro lado esse evento é conhecido e previsível, sendo importante que se adote um modelo de assistência que monitore essas flutuações e faça as intervenções em tempo oportuno, enquanto durar a fase crítica da doença. Esse trabalho mostra que as UPAs, as Unidades Básicas e mesmo alguns hospitais gerais não foram suficientes para evitar a evolução da criança com dengue para o choque, mesmo quando retornavam mais de uma vez à Unidade. Crianças com dengue e sinais de gravidade devem ter vigilância e intervenção contínua dentro do ambiente hospitalar especializado. A organização da assistência, tanto para

períodos de epidemia, como para os períodos inter epidêmicos, deve ter por objetivo, evidentemente, a ampla oferta de atendimento na rede básica, de forma a garantir o acesso da população ao atendimento oportuno e com qualidade. Porém, deve considerar a importância fundamental da organização da rede de referência, aí incluídas as unidades de emergência e os hospitais com leitos de terapia intensiva. Esta organização pressupõe o gerenciamento de leitos, a disponibilidade de recursos mínimos que garantam o estadiamento do paciente com verificação de sinais clínicos e laboratoriais e a capacitação dos profissionais de saúde para o atendimento dada a característica dinâmica da doença.

Muito se tem avançado na atenção à saúde da criança nos últimos anos, com a ampliação de estratégias, voltadas para as doenças mais prevalentes, avanço das tecnologias médicas, em especial a imunização e a terapia de reidratação oral, maior acesso aos serviços de saúde e ampliação da cobertura da Estratégia de Saúde da Família, além de ações intersetoriais como acesso ao saneamento básico e ampliação da segurança alimentar e nutricional. A redução na taxa de mortalidade infantil de 47, 1/1000 em 1990 para 19,3 /1000 em 2007 é uma evidência destes avanços, embora ainda sejam observadas importantes desigualdades regionais (Brasil, MS, 2009). A adequada atenção ao dengue, entre outras doenças da infância, se coloca neste contexto, em que se deve garantir a integralidade da atenção desde os casos de febre indiferenciada ou dengue clássico até os casos graves.

A análise do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a internação revelou que este foi semelhante entre casos e controles, embora deva ser ressaltado que para mais de 78% dos casos este período foi exatamente o de ocorrência do choque, sendo este o principal motivo de internação entre os casos. A necessidade de reposição volêmica ou monitorização clínica foi o motivo de internação isolado mais frequente entre os controles. Chama a atenção a baixa frequência com que os sinais de alarme foram referidos como motivo de internação, possivelmente em função da gravidade dos casos na chegada às Unidades de Referência. A dor abdominal foi o motivo de internação predominante entre os possíveis sinais de alarme definidos na literatura, provavelmente porque é um sinal reconhecido de predição de gravidade entre os pediatras. A dificuldade na sua interpretação como sinal de alarme é decorrente da ausência de referência a sua intensidade, o que pode gerar um viés de classificação. Se por um lado a dor abdominal pode estar subestimada

como motivo de internação, por outro lado a presença de qualquer dor abdominal pode ser considerada, também equivocadamente, um sinal de alarme. Esta tem sido descrita no curso do dengue clássico, como observado em estudo de coorte retrospectivo (Ramos de La Medina, 2011). A definição de choque utilizada no estudo foi clínica, sem que, a priori, a classificação do caso como FHD fosse necessária. Apesar da maior parte dos casos ter sido classificada como SCD, 14,6% dos casos não preencheram o critério de FHD, semelhante a um estudo realizado com crianças no Vietnã (Phuong *et al.*, 2004). A classificação de 1997 da OMS identificou corretamente 84,3% das crianças com choque, mas, 137 (62,5%) dos pacientes sem choque foram reclassificados como tendo dengue hemorrágico. Potencialmente os critérios de FHD, se rigorosamente aplicados, incluem também uma mistura relativa de casos clínicos menos graves.

O critério utilizado para definição do choque ou dengue grave no estudo parece estar de acordo com a classificação proposta pelo Ministério da Saúde, já que os casos que não puderam ser classificados como FHD (WHO, 1997) preencheram os critérios para classificação como dengue com complicações (Brasil, MS, SVS, 2005). A necessidade de revisão da classificação clínica do dengue (WHO, 1997) tem sido apontada em vários trabalhos (Guzmán & Garcia & Kouri, 2006; Phuong *et al.*, 2004; Rodrigues *et al.*, 2005; Setiati *et al.*, 2007; Balmaseda *et al.*, 2005; Deen *et al.*, 2006). Em 2009 foi publicada a nova proposta de classificação que pretende melhorar a definição do estadiamento clínico dos pacientes (WHO, 2009), validado em estudos posteriores (Barniol *et al.*, 2011; Alexander *et al.*, 2011).

Todos os sinais de alarme definidos na literatura (MS, 2007) apresentaram associação significativa ao dengue grave. A sonolência ou letargia (Pham *et al.*, 2007), hepatomegalia (Pham *et al.*, 2007; Tantracheewathorn, 2007), dor abdominal intensa (Pham *et al.*, 2007), hemorragias importantes (Tantracheewathorn, 2007; Phuong *et al.*, 2004), foram resultados também observados na revisão sistemática realizada.

Dentre estes, sonolência, oligúria e desconforto respiratório (dispnéia) permaneceram no modelo de regressão logística multivariado, o que reforça o papel destes como indicadores de gravidade na investigação realizada em crianças internadas. Esses achados corroboram a última recomendação da OMS que classifica os casos de Dengue

entre graves e não graves e utiliza os sinais de alarme como um importante divisor da abordagem clínica do dengue.

Os derrames cavitários, dentre eles o derrame pleural, ascite, espessamento da vesícula biliar, derrame pericárdico, são sinais de extravasamento plasmático e de gravidade, que podem ser encontrados na febre hemorrágica do dengue. Neste estudo o derrame pleural e a ausculta pulmonar alterada apresentaram associação significativa ao dengue grave e embora não tenham permanecido no modelo final, devem ser considerados como sinais associados à gravidade (Malavige *et al*, 2006; Tantracheewathorn, 2007; Brasil, MS, SVS, 2011). Tais achados clínicos podem ser detectados no exame ultrassonográfico, mesmo antes da defervescência, o que reforça a importância da ultrassonografia para detecção de derrames cavitários (Balasubramanian *et al* 2006, Setiawan *et al* 1998). Não foi possível avaliar a associação das alterações observadas à ultrassonografia ao dengue grave, neste estudo, pela pequena quantidade de registros de realização do exame.

As manifestações hemorrágicas podem estar associadas ao dengue grave, e no presente estudo as hemorragias importantes, que constituem um sinal de alarme, embora não tenham permanecido no modelo final, apresentaram-se associadas ao dengue grave na análise das OR não ajustadas (Tantracheewathorn *et al*, 2007; Phuong *et al*, 2007; Lum *et al*, 2002). O sangramento foi analisado separadamente, buscando-se medir outros episódios de sangramento que podem ocorrer no curso da doença, sobretudo na fase inicial, porém este não estava associado à gravidade. É importante que se faça esta distinção, já que episódios de sangramento são relativamente freqüentes e apresentam múltiplas causas, dentre elas, alterações vasculares, distúrbios de coagulação, por ação cruzada de alguns anticorpos antivirais contra o plasminogênio e outras proteínas, alterações nos mecanismos de coagulação e da fibrinólise (Sirivichaikul & Nimmannitiya, 2000; Schexneider & Reedy, 2005). Podem motivar a procura de um serviço de saúde, mesmo nas formas mais leves.

Como o dengue em crianças pode cursar de forma inespecífica os resultados não significativos relacionados aos sinais e sintomas para suspeita de dengue como cefaléia e dor retroorbitária eram esperados, bem como o vômito na fase inicial, que não constitui sinal de alarme. Estes podem ser sinais de dengue ou ter um possível papel no diagnóstico diferencial do agravo (Hanafusa *et al*, 2008). O estado nutricional tem sido avaliado na

literatura, com resultados apontando tanto para o risco de gravidade na FHD em crianças desnutridas (Kalayanarooj & Nimmannityia, 2005), como para crianças obesas (Halstead, 1997; Pichainarong *et al*, 2006). Este aspecto foi discutido na revisão sistemática apresentada no presente trabalho e não foi investigado no estudo caso-controle pela ausência de registro da variável nos prontuários.

Neste estudo foi utilizado um valor de referência para definição de hemoconcentração mais alto em relação ao valor de *cut off* do hematócrito discutido por alguns autores. Gomber *et al* (2001) estimaram um valor de *cut off* de 36,3% para FHD, Chacko *et al* (2007) estimaram um valor de > 35% para SCD e Balasubramanian *et al* (2004; 2006) testaram a utilidade do valor de *cut off* por área definido em estudo anterior (>34,8% em < 5 anos e >37,5% em > 5anos). Deve-se considerar que todos os estudos foram realizados na Índia, com variação na faixa etária, que no estudo de Gomber *et al* (2001) era até 12 anos e nos demais até 18 anos. Pham *et al* (2007) encontraram associação significativa para hematócrito acima de 50%. Neste estudo optou-se por utilizar os valores de referência estabelecidos pelo Ministério da Saúde, já que este define valores específicos para a população de crianças por estratos de idade referentes à população brasileira. A comparação de resultados entre diferentes populações deve ser realizada com cautela pela diferença no valor de hematócrito de base da população. De acordo com o ponto de corte aqui definido, 27% dos casos e 23,3% dos controles apresentaram hemoconcentração estratificada por idade. A observação da curva de hematócrito nos casos mostra que a mediana mais alta dos valores por dia de doença foi 39,8%. É possível que os valores utilizados tenham sido mais rígidos na definição de hemoconcentração, de qualquer forma, optou-se por utilizar uma referência oficial e que representasse a nossa população.

Embora a trombocitopenia permaneça como critério para definição de FHD (WHO,1997) e seja descrita como uma alteração que pode ser observada no curso da síndrome de extravasamento capilar com destruição de plaquetas por mecanismo imunomediado (Schexneider & Reedy, 2005) a não associação da trombocitopenia ao dengue grave em crianças tem sido descrita na literatura (Shah *et al* 2004; Phuong *et al*, 2004; Setiawan *et al*, 1995). A plaquetopenia foi um achado freqüente nos pacientes do estudo, presente em 92% dos casos e 60% dos controles, embora não significativamente associado à gravidade. A curva de plaquetas por dia de doença evidenciou uma clara queda

nos valores de concentração de plaquetas entre o quinto e sexto dias de doença, o que está de acordo com a evolução da doença, sendo este o período da defervescência e de possível agravamento do quadro.

A leucopenia apresentou associação significativa ao dengue grave com efeito protetor, enquanto a leucocitose apresentou direção inversa da associação. A leucopenia é um achado frequente em casos não graves portanto presente na população do estudo independente da gravidade. A associação à gravidade observada em relação à leucocitose pode estar relacionada a complicações como a infecção secundária, presente em 23,6% dos casos do estudo.

O aumento de uréia associado ao dengue grave pode estar associado à própria evolução para o choque, em que a oligúria apareceu como variável com forte associação ao dengue grave (Brasil, MS, SVS, 2005, 2007).

Observou-se associação entre o aumento de ALT e gravidade, o que também foi observado em outros estudos (Mohan *et al*, 2000; Souza *et al*, 2007; Malavige *et al*, 2007; Villar-Centeno *et al*, 2008). A elevação de duas vezes o valor basal das aminotransferases é apontada como indicador de disfunção hepática, forma de apresentação de gravidade do dengue, referida também com maior frequência na FHD (Goldstein *et al*, 2005; Kalayanarooj *et al*, 1997). A curva dessas enzimas demonstrou que a mediana de valores de AST e ALT manteve-se elevada, segundo o ponto de corte definido no estudo, a partir do terceiro dia de doença, com os valores de mediana mais alta de AST concentrando-se entre o terceiro e o quinto dia de doença. Os valores de ALT apresentaram maior flutuação no período.

Dentre os exames de imagem investigados somente a radiografia de tórax pode ser avaliada, e, quando alterada não apresentou associação significativa ao dengue grave. Vários estudos têm discutido a importância do espessamento da vesícula biliar > 5mm à ultrassonografia como possível preditor de gravidade (Setiawan *et al* 1995; 1998), entretanto neste estudo este parâmetro não foi avaliado.

As complicações, embora sejam eventos que ocorreram após o desfecho do estudo, foram avaliadas no sentido de auxiliar a discussão do perfil dos pacientes nos dois grupos. Observou-se o registro de várias complicações entre os casos, dentre elas insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e a

falência múltipla orgânica, que reforçam a maior gravidade destes, mesmo considerando o período posterior ao choque. Entre os controles as complicações restringiram-se a infecção secundária, também observada com frequência entre os casos, hipertensão, outro achado frequente nos casos, e a recrudescência da febre. Considerando que quase 40% dos casos e apenas 11% dos controles permaneceram internados por mais de 7 dias, parece que o perfil de gravidade dos casos, de fato, diferiu dos controles.

A avaliação dos óbitos também sugere este perfil de maior gravidade dos casos, já que não houve óbitos entre os controles e 60% dos casos evoluiu com intervalo de 1 dia entre internação, choque e óbito.

6.1- Estudo caso-controlado – modelo final

Os três sinais, que a partir de uma ampla variedade de parâmetros clínicos e laboratoriais, permaneceram no modelo final de análise de regressão logística multivariado neste estudo foram sonolência, oligúria e dispnéia. Segundo a nova proposta de classificação do dengue (WHO, 2009) somente a sonolência é considerada sinal de alarme. O acúmulo de líquido com desconforto respiratório aparece como critério de dengue grave e a oligúria não é utilizada como critério.

A sonolência é um indicador de gravidade (Pham *et al*, 2007; Brasil, MS, SVS, 2011) e pode preceder o atendimento em uma unidade de saúde, o que reforça seu papel como importante sinal a ser observado, sobretudo, no dengue em crianças, cujos sinais e sintomas, muitas vezes, são inespecíficos. Sua importância, portanto, reside, não somente como auxiliar na avaliação dos pacientes internados em sua evolução, mas também como sinal clínico a ser observado pelos profissionais nas unidades de atendimento pré hospitalar e nas unidades básicas de atendimento, já que o acesso dos pacientes a hospitais de internação varia de acordo com diferentes situações, desde a disponibilidade de unidades de saúde na área de residência até a possibilidade de referência a unidades hospitalares.

A oligúria confirmou a sua importância como indicador de gravidade, como já observado em outro estudo (Guerrant *et al*, 2011). A diminuição do volume urinário é um sinal importante que pode preceder o quadro de choque instalado e deve ser observado pelos responsáveis durante a evolução da doença nas crianças, bem como pelos profissionais de saúde nas emergências e unidades de atendimento primário. Sua

importância pode ser ampliada se considerarmos a possibilidade de evolução rápida da doença, e, muitas vezes, da dificuldade de acesso rápido ao serviço de saúde.

A dispnéia demonstrou, neste estudo, sua relevância para a detecção de casos com evolução grave. É descrita como sinal de alarme no Manual de Dengue Infantil (Brasil, MS, 2009) e como sinal de dengue grave que decorre do acúmulo de líquido por extravasamento plasmático (WHO, 2009). Neste estudo a dispnéia permaneceu no modelo multivariado associada ao dengue grave, ajustada por derrame pleural. Devem ser consideradas as possibilidades de ocorrência de dispnéia como consequência de congestão pulmonar por extravasamento capilar, disfunção miocárdica ou hipervolemia e síndrome de desconforto respiratório aguda (SDRA) (Lum *et al*, 1995; Thong, 1998; Sen, 1999; Kammath & Ranjit, 2006; Gulati & Maneshwaria, 2007; Khilnani *et al*, 2010). Na SDRA o vírus dengue causa aumento da permeabilidade da membrana capilar alveolar resultando em edema nos alvéolos e espaço intersticial, o que leva à disfunção pulmonar. Rios *et al* (2010) estudaram as manifestações pleuropulmonares observadas à radiografia e ultrassonografia de tórax nas crianças internadas em um dos hospitais de referência citados. Estas estavam presentes em 30/94 dos casos de dengue clássico e 60/87 dos casos de FHD. As manifestações mais frequentes foram efusão pleural, elevação do diafragma e opacidade pleural. Os resultados parecem confirmar os resultados do presente estudo, pela frequência dos achados nos casos de FHD.

Ao estudar os óbitos ocorridos em crianças hospitalizadas por dengue em El Salvador Torres *et al* (2008) observaram que dos 30 casos 24 foram a óbito nas primeiras 72 horas de hospitalização, e 21 haviam sido atendidos em outro hospital, sendo que os pacientes foram internados entre o terceiro e o quinto dia de doença. Em 83% dos óbitos a condição associada foi o choque e em 8 pacientes este se associou a síndrome de desconforto respiratório. Estes resultados ilustram a evolução rápida do quadro grave em crianças e reforçam os resultados obtidos no presente estudo. Deve-se considerar ainda que a dispnéia pode ser um sinal que aparece numa fase mais precoce, não necessariamente no decurso da doença grave ou do choque já instalado e que, desta forma, pode constituir um sinal sentinela para os profissionais de saúde nos diferentes níveis de atenção, um indicador de gravidade para pacientes que, internados, necessitem de terapia intensiva ou mesmo para orientação da população para o retorno ao serviço de saúde na vigência do sintoma.

Os resultados obtidos no presente trabalho revelam a importância destes sinais e sintomas como possíveis preditores de gravidade e como indubitáveis indicadores da necessidade de um monitoramento clínico-laboratorial mais ativo com suporte e intervenção de terapia intensiva.

Dentre os parâmetros que apresentaram forte associação estatística aos casos graves na revisão sistemática realizada no presente trabalho, destacaram-se alguns sinais de alarme que foram corroborados pelos estudos: letargia, hepatomegalia, hematócrito >50% (Pham *et al*, 2007); sangramento, hemoconcentração acima de 22% do nível de base (Tantracheewathorn, 2007). Comparativamente aos resultados do estudo caso controle aqui apresentado, a sonolência ou letargia confirmou a sua importância como indicador de gravidade.

Algumas limitações do estudo devem ser apontadas. Uma das questões que pode ser suscitada a partir dos dados analisados e dos resultados observados é a possibilidade de que a frequência de anormalidades tanto entre os casos como nos controles seja alta, já que todos os pacientes estavam internados. Porém, a questão de pesquisa que se buscou responder por meio do estudo não poderia ser investigada de outra forma. Ou seja, a avaliação de fatores clínico-laboratoriais associados ao dengue grave em crianças só poderia ser investigada a partir da população internada por dengue e, considerando o choque como desfecho, em unidades com terapia intensiva.

O estudo realizado de forma retrospectiva e com pesquisa nos prontuários está sujeito à presença dos registros nos documentos médicos, que por sua vez pode variar de acordo com o profissional que realiza o atendimento, com o tipo de variável que se pretende coletar e mesmo com o quadro clínico apresentado pelo paciente e a percepção, pelos profissionais, da importância do registro de determinados dados. Variáveis relativas à história epidemiológica, as co-morbidades e à história patológica pregressa apresentaram registro muito ruim ou ausente, o que pode ser explicado pela não valorização destes dados pelos profissionais ou ainda pelo perfil de gravidade dos pacientes, internados, em sua maioria em unidades intermediárias ou de terapia intensiva. Por outro lado, o quadro grave dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva pode ter gerado um viés de observação em relação ao registro de variáveis clínico-laboratoriais nos casos comparativamente aos controles.

Outra limitação importante foi percebida ao longo da pesquisa, já que havia uma expectativa de que se pudesse estudar a evolução para o choque nos pacientes internados e o que se observou foi que mais de 78% dos casos de dengue do estudo apresentaram choque no mesmo dia da internação. Este cenário apontou para algumas mudanças em relação à possibilidade de análise de fatores precoces de gravidade, o que, de fato, poderá ser pesquisado por outro desenho de estudo.

Por último, deve-se considerar a discussão dos fatores que podem ter determinado a internação de 78% das crianças já com quadro de pré choque ou choque. Este é um dado de extrema relevância, sobretudo considerando que 71% dos casos e 60% dos controles já haviam sido atendidos previamente em uma unidade de saúde e dentre estes, 32% dos casos e 19% dos controles procuraram atendimento em mais de uma unidade de saúde. A procura por atendimento em várias unidades de saúde no curso da doença, sem a resolubilidade necessária, pode culminar com a internação numa fase mais tardia, levando a desfechos desfavoráveis. A acessibilidade, entendida como o grau de ajuste entre as necessidades dos pacientes e os serviços e recursos utilizados (Donabedian, 1973) deve ser garantida.

Neste aspecto, os resultados apresentados, poderão contribuir tanto para o reconhecimento precoce da gravidade nos casos internados, que necessitam de cuidados em terapia intensiva, como para os casos atendidos nas unidades de saúde da rede básica que apresentem sinais indicativos de gravidade e imediata indicação de internação. Este resultado suscita discussões em diferentes escalas. Em relação à qualidade da assistência é fundamental que os profissionais sejam capazes de reconhecer o quadro grave que, na criança, pode ser identificado como a primeira manifestação clínica, uma vez que o quadro inicial é, muitas vezes, pouco sintomático. Além disso, ao contrário dos adultos, que apresentam evolução gradual da doença, com agravamento precedido pelos sinais de alarme, nas crianças o quadro grave pode se instalar subitamente, o que reforça a importância do pronto reconhecimento pelos profissionais de saúde e da organização da assistência nesta perspectiva (Brasil, MS, SVS 2011).

É fundamental a orientação adequada dos responsáveis pelas crianças, sobretudo na fase que precede a defervescência, evitando a perda da oportunidade para a internação e intervenção, já que os sinais de gravidade que permaneceram com forte associação no modelo podem ser reconhecidos prontamente, seja pelos responsáveis ou em qualquer nível

de atenção do sistema de saúde e, uma vez detectados, devem ser monitorados em regime de internação hospitalar.

Deve-se considerar que, embora o dengue seja uma doença de baixa letalidade (Gubler, 1998), a incidência de gravidade é maior nas crianças, sobretudo entre lactentes, o que pode ser um reflexo da maior fragilidade capilar e menor reserva compensatória nessa faixa etária (Hammond, 2000).

A contribuição que se buscou neste trabalho foi a definição de fatores clínico-laboratoriais associados ao dengue grave, que pudessem apoiar a elaboração e revisão de protocolos clínicos e linhas de cuidado para orientar os pediatras e infectologistas no imediato reconhecimento destes casos e para a indicação de terapia intensiva, e intervenção oportuna, bem como a sensibilização dos gestores para a necessária abordagem diferenciada do dengue em crianças, contemplando especificidades na evolução clínica e mesmo nas necessidades em saúde nesta faixa etária.

Ações voltadas para a assistência devem estar integradas às ações de vigilância, para o conhecimento sobre as características dos casos e sorotipos virais circulantes, aliadas às estratégias de controle, que ainda constituem um desafio.

7- CONCLUSÕES

Os sinais clínicos que demonstraram associação independente ao choque foram a sonolência, dispnéia e oligúria.

A dor abdominal, os vômitos persistentes e a hepatomegalia foram também importantes parâmetros clínicos associados ao choque, reforçando a importância dos mesmos como sinais de alarme.

Parâmetros laboratoriais como a leucopenia, hemoconcentração, trombocitopenia não demonstraram associação independente ao choque, possivelmente pela alta frequência em casos não graves.

A revisão sistemática da literatura confirmou o sangramento, a hepatomegalia, a letargia como sinais clínicos de alarme associados à gravidade; a infecção secundária pelo vírus dengue como fator relevante nos casos graves e a hemoconcentração e em menor grau a trombocitopenia como marcadores laboratoriais.

A alta proporção de casos que evoluíram com choque e que receberam atendimento prévio à internação, muitas vezes em mais de uma unidade de saúde, revela que o acesso a serviços com limitada resolubilidade pode ter contribuído para a emergência de quadros graves.

Os sinais clínicos que demonstraram associação ao dengue grave constituem sinais de alarme que, embora se desenvolvam no curso da doença, podem ser detectados em uma fase anterior à internação e, neste sentido, podem ser considerados marcadores de gravidade. A identificação destes sinais pode ajudar os pediatras e infectologistas a diagnosticar oportunamente a doença e reconhecer os pacientes que necessitam intervenção e cuidados de terapia intensiva imediatos. Esforços devem ser empreendidos no sentido de potencializar a organização da assistência com a disponibilidade de acesso ao atendimento na rede básica, a utilização da classificação de risco e a valorização dos sinais clínicos de alarme para o pronto reconhecimento dos casos com potencial de gravidade e adequado encaminhamento. O monitoramento dos pacientes requer a disponibilidade de leitos de internação, bem como a adequada atuação dos profissionais de saúde, frente à dinâmica da doença. Portanto, a disponibilidade de tecnologia de acordo com o nível de atenção deve ser instituída, tendo por base a classificação de risco para o estadiamento dos pacientes.

É fundamental que as informações possam se traduzir em adequadas orientações aos responsáveis, que, muitas vezes, já procuram o atendimento numa fase mais avançada da doença, o que pode ser agravado pela própria evolução do agravo nas crianças.

O dengue, em sua complexa abordagem, impõe a necessidade de atuação intersetorial, portanto, a organização da assistência é apenas uma face do problema, já que o advento de novos casos e casos graves dependerá de outros fatores e outros determinantes. Uma situação de epidemia impõe limites à organização adequada da assistência, ainda que bem orientada e com profissionais preparados. Portanto, o presente trabalho buscou fornecer evidências para o entendimento da história natural do dengue grave e para o suporte às decisões clínicas.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwal JP, Bhattacharyya PC, Das SK, Sharma M, Gupta M. Dengue encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40(1):54-55.

Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, Janisch T, Kroeger A, Lum LCS, Martinez E, Siqueira JB, Thuy TT, Villalobos I, Villegas E & Wills B. On behalf of the European Union. Multicentre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. World Health Organization (WHO-TDR) supported DENCO Study Group* *Tropical Medicine and International Health*. 2011; 16(8):936–948.

Almeida AS, Medronho Rde A, Valencia LI. Spatial analysis of dengue and the socioeconomic context of the city of Rio de Janeiro (Southeastern Brazil). *Rev Saude Publica*. 2009; 43(4):666-673.

[Avila Montes GA](#), [Martínez M](#), [Sherman C](#), [Fernández Cerna](#). Evaluation of an educational module on dengue and *Aedes aegypti* for schoolchildren in Honduras. [Rev Panam Salud Publica](#) 2004 Aug; 16(2): 84-94.

Balasubramanian S, Anandnathan K, Shivbalan S, Datta M, Amalraj E. Cut-off hematocrit value for hemoconcentration in dengue hemorrhagic fever. *J Trop Pediatr*. 2004; 50(2):123-4.

Balasubramanian S, Janakiraman L, Kumar SS, Muralinath S, Shivbalan S. A reappraisal of the criteria to diagnose plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Indian Pediatr*. 2006; 43(4):334-9.

Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Harris E. Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Tropical Med. Hyg*. 2005; 73(6):1059-62.

Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martínez E, Segarra CS, Pleites Sandoval EB, Mishra A, Laksono IS, Lum LC, Martínez JG, Núñez A, Balsameda A, Allende I, Ramírez G, Dimaano E, Thomacheck K, Akbar NA, Ooi EE, Villegas E, Hien TT, Farrar J, Horstick O, Kroeger A, Jaenisch T. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis*. 2011; 21(11):106.

Barreto ML, & Teixeira MG. Dengue no Brasil: Situação epidemiológica e

contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados* 2008; 22(64):53-72.

Barreto M, Teixeira GM, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. *Lancet*. 2011; 377:1877–89.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, - Programa Nacional de Controle da Dengue - PNCD Plano de Contingência, Área da Assistência, 2002 [acessado em 05 de junho 2009] Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_contingencia%5B.pdf

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, / Informe Epidemiológico da Dengue/ Janeiro a Novembro de 2008 [acessado em 02 de agosto de 2011] Disponível em <http://www.combateadengue.com.br/wp-content/uploads/2009/02/boletim-janeiro-novembro-2008.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue / Balanço Dengue /Informe – janeiro a março/2011 [acessado em 04 de agosto de 2011] Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_janeiro_e_marco_13_04.pdf

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2009.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão, 3ª edição Série A. Normas e Manuais Técnicos. Dengue. Diagnóstico e manejo clínico adulto e criança. Brasília; 2007.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Vigilância em Saúde, Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica nº 21. Brasília; 2008.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2005.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Informe Epidemiológico da Dengue/ Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue /Balanço Dengue Semana Epidemiológica 1 a 26 de 2011 [acessado em 02 de

agosto de 2011] Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_072011.pdf

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Boletim Situação Epidemiológica da Dengue até Dezembro de 2006, Semana Epidemiológica N^o 52. Janeiro de 2007 [acessado em 02 de junho de 2010] Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_dez2006.pdf

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Informe Epidemiológico da Dengue – Janeiro a Junho de 2008 [acessado em 14 de novembro de 2009] Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informe_epidemiologico_dengue_janeiro_junho_2008.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Semana Epidemiológica n^o13 [acessado em 10 de outubro 2009] Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_13.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão; 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica CGPNCD/DEVEP/SVS/MS, CGVS/SES-RR, SVS/SMS-BV. Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima / Brasil; 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. – Brasília: Ministério da Saúde; 2011.52 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Dengue, Cartilha [acessado em 29 de junho 2011] 2011 Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/flash/cartilha_dengue.html.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Rio de Janeiro / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.5. ed. Brasília: Ministério da Saúde [acessado em 29 de junho 2011] 2011.36 Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_nacional_vigilancia_saude_rj_5ed.pdf.

Braunwald E, Longo DL, Hauser SL, Kasper DL, Fauci AS, Jameson JL. In Harrison: Princípios de Medicina Interna - 17ª Ed, Editora Artmed; 2009. 2735p.

Cavalcanti LP, Vilar D, Souza-Santos R, Teixeira MG. Change in Age Pattern of Persons with Dengue, Northeastern Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17(1):132-134.

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 Trop*. 2004; 37(4):296-299.

Center for Diseases Control and Prevention – CDC [acessado em 01 de agosto de 2011] 2011 Disponível em <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/dengue-fever-and-dengue-hemorrhagic-fever.htm>.

Chacko B, Subramanian G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatr*. 2008; 54(2):137-140.

Cunha R.V., Nogueira R.M.R. Dengue e Dengue Hemorrágico. In: Coura, J.R. editor. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2005. p.1767-1781.

Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, Dung NM, Hung NT, Hien TT, Farrar JJ. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*. 2006; 368(9530): 170-173.

Díaz-Quijano F.A. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. *Investigación Clínica*. 2008; 49(1):111-122.

Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de infección por dengue. *An Pediatr. (Barc.)* 2006; 64(6): 523-9.

Donabedian A, 1973. *Aspects of Medical Care Administration*. Cambridge: Haward University Press.

Egger M, Smith GD. Principles of and procedures for systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic Reviews in Health Care: Meta analysis in context*. London:BMJ Books; 2001.p.23-42.

Fleiss J. L. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John

Wiley& Sons; 1981.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan; 6(1):2-8.

Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Gupta P, Dewan DK. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever-a reappraisal. *Indian Pediatr*. 2001; 38(5):477-81.

Gómez-Dantés H, Willoquet JR. Dengue in the Americas: challenges for prevention and control. Review . *Cad Saude Publica*. 2009; 25 Suppl 1:S19-31.

Gordis L, Estudos de casos e controles e outros delineamentos. In: Gordis L. editor. *Epidemiologia 4ª*, Rio de Janeiro: Ed. Ed Revinter, 2009. 372p.

Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3):480-496.

Gubler DJ. Dengue Urbanization and Globalization: the Unholy Trinity of the 21st Century. *Tropical Medicine and Health*. 2011; 39 (4) Supplement 5:p. 3-11.

Guerrant, David H. Walker, Peter F. Weller. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice: Expert Consult*. 2011; 504-510.

Gulati S & Maheshwari A Atypical manifestations of dengue. *Trop Med International Health*. 2007; 12 (9): 1087–1095.

Guzmán MG, García G, Kourí G. Dengue and dengue hemorrhagic fever: research priorities. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19(3):204-15.

Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, Calunga M, Soler M, Vazquez S, Venereo C. Dengue haemorrhagic fever in Cuba. I. Serological confirmation of clinical diagnosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984; 78(2):235-238.

Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis*. 2002; 6(2):118-124.

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

Halstead S.B. Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. *Science*. 1988; 239:476-81.

Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, Nimmannitya S, Soegijanto S, Vaughn DW, Endy TP. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis*. 2002 Dec; 8(12):1474-9.

Halstead SB Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and Dengue hemorrhagic fever*. New York: CAB International Wallingford; 1997. p. 23-44.

Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? *Rev Panam Salud Publica*. 2006; (6):407-15.

Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology Science. 1988; 239:476-81.

Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, Videá E, Rodríguez Y, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Gonzalez A, Harris E. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2005; 73(6):1063–1070.

Hanafusa S, Chanyasanha C, Sujirarat D, Khuankhunsathid I, Yaguchi A, Suzuki T. Clinical features and differences between child and adult dengue infections in Rayong Province, southeast Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008 Mar; 39(2): 252-9.

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

Honório NA Indicadores da distribuição espacial e temporal de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) associados às variáveis climáticas, ambientais e transmissão de dengue. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

Jain A & Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010; 59: 119–130.

Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Is dengue severity related to nutritional status? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005; 36(2):378-84.

Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai

N, Viramitrachai W, Ratanachueke S, Kiatpolpoj S, Innis BL, Rothman AL, Nisalak A, Ennis FA. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis.* 1997 Aug;176 (2): 313-21.

Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr.* 2006 Oct; 73 (10): 889-895.

Khilnani P, Singhi S, Lodha R, Santhanam I, Sachdev A, Chugh K, Jaishree M, Ranjit S, Ramachandran B, Ali U, Udani S, Uttam R, Deopujari S. Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med.* 2010 Jan; 14(1): 41-52.

Kouri G, Guzman MG and Bravo J. Hemorrhagic dengue in Cuba: History of an epidemic. *Bull Pan Am Health Organ*, 1986, 20(1): 24-30.

Kouri G, Guzmán MG, Valdes L, Carbonel I, del Rosario D, Vazquez S, Kaferté J, Delgado, Cabrera MV. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:89-92.

Kouri G. El dengue, um problema crescente de salud en las Americas. *Rev. Panam. Salud Publica.* 2006; 19(3):143-45.

Kourí GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C, 1989. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 67: 375–380.

Lasky P & Stolley PD. Selection of cases and controls. In: Armenian HK. Applications of the case-control method. *Epidemiologic Reviews.* 1994; 16(1):6-17.

Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr.* 2002; 140(5):629-31.

Lum LC, Thong MK, Cheah YK, Lam SK. Dengue-associated adult respiratory distress syndrome. *Ann Trop Paediatr.* 1995 Dec; 15(4):335-9.

Madeira NG, Macharelli CA, Pedras JF, Delfino MC. Education in primary school as a strategy to control dengue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 May-Jun; 35(3): 221-6.

Malavige GN, Ranatunga PK, Jayaratne SD, Wijesiriwardana B, Seneviratne SL, Karunatilaka DH. Dengue viral infections as a cause of encephalopathy. *Indian J Med Microbiol.* 2007; 25(2):143-5.

Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VG, Fernando S, Karunatilaka DH,

Aaskov J, Seneviratne SL. Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Arch Dis Child*. 2006; 91(5):396-400.

Marzochi KBF. Dengue endêmico: o desafio das estratégias de vigilância. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2004; 37(5):413-415.

Marzochi KBF, Souza RV, Simões S, Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Soares AG, Fernandes N, Cuba J, Campos D, Carneiro MB, Rocha RG, Ewerton E. Comparação clínico-laboratorial entre duas alças epidêmicas de dengue tipo 1 no Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1991; 24 (Supl): 122.

Méndez A, González G. Dengue haemorrhagic fever in children: ten years of clinical experience. *Biomedica* 2003 Jun; 23(2):180-93.

Mohan B, Patwari AK, Anand VK. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr*. 2000; 46(1):40-3.

Nogueira RM, Schatzmayr HG, de Filippis AM, dos Santos FB, da Cunha RV, Coelho JO, de Souza LJ, Guimarães FR, de Araújo ES, De Simone TS, Baran M, Teixeira G Jr, Miagostovich MP. Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2005 Sep;11(9):1376-81.

Nogueira RMR, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Farias MFDB, Farias Filho JC. Virological study of a dengue type 1 epidemic at Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1988; 83(2): 219-225.

Ooi EE, Gluber DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. In Richard L. Guerrant, David H. Walker, Peter F. Weller, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*; 2011.p. 504-510.

Organización Panamericana de la Salud. Información Regional Dengue: Número de Casos [acessado em 14 de novembro de 2010]. Disponível em http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/dengue_cases_updated_2009_july_14.pdf

Organización Panamericana de la Salud. Información Regional Dengue: Número de Casos [acessado em 02 de outubro de 2009]. Disponível em <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2008.htm>

Passos AD, Rodrigues EM, Dal-Fabbro AL Dengue control in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 1998; 14 Suppl 2:123-8.

Pesce M. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In Kliegman RM,

Stanton BMD, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders & Company; 2007:2943-2954.

Pham TB, Nguyen TH, Vu TQ, Nguyen TL, Malvy D. [Predictive factors of dengue shock syndrome at the children Hospital No. 1, Ho-chi-Minh City, Vietnam]. Bull Soc Pathol Exot. 2007; 100(1):43-7.

Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, Thuy TT, Solomon T, Stepniewska K, Wills B; Dong Nai Study Group. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? Am J Trop Med Hyg. 2004; 70(2):172-9. Erratum in: Am J Trop Med Hyg. 2004; 70(4):459.

Pichainarong N, Mongkalagoon N, Kalayanaroj S, Chaveepojnkamjorn W. Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006; 37(2):283-8.

Pierson T & Diamond MS. Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection. Expert Rev Mol Med. 2008 May 12; 10:e12. doi10.1017/S1462399408000665.

Ramos-De La Medina A, Remes-Troche JM, González-Medina MF, Anitúa-Valdovinos Mdel M, Cerón T, Zamudio C, Díaz-Vega A. Abdominal and gastrointestinal symptoms of Dengue fever. Analysis of a cohort of 8559 patients. Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr; 34(4):243-7.

Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. The Lancet. 1998; 352: 971-77.

Rios DG, Sant'Anna CC, March MFBP, Abreu TF, Ferreira S, Bomfim M, Parente AAI, Jackson MN. Pleuropulmonary manifestations of dengue fever in children and adolescents. Journal of Pediatric Infectious Diseases. 2010; 5: 363-367.

Rodrigues LC & Werneck GL. Estudos Caso Controle. In: Medronho RA, editor. Epidemiologia. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002. p.175-189.

Rodrigues MBP, Freire HBM, Corrêa PRL, Mendonça ML, Silva MRI, França EB. É possível identificar a dengue em crianças a partir do critério de caso suspeito do Ministério da Saúde? J Pediatr (RIO J) 2005; 81:209-15.

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

fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1977; 26:337-343.

San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH, and Guzmán MG. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 82(1):128–135.

Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, Phanthumachinda B, Halstead SB. Risk Factors in Dengue Shock Syndrome: A Prospective Epidemiologic Study 653 in Rayong, Thailand. I. The 1980 Outbreak. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 5: 653-669.

Schexneider KI & Reed YA. Thrombocytopenia in dengue fever. *Curr. Hematol.* 2005; 4(2):145-8.

Schlesselman, J.J. *Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis.* New York: Oxford University Press; 1982.

Schneider J, Droll D. A Time Line for Dengue in the Americas to December 31, 2000 and Noted First Occurrences. Washington, DC: Pan American Health Organization. 2001 [Acessado em Junho de 2011] Disponível em www.paho.org/English/HCP/HCT/VBD/dengue_finaltime.doc.

Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Superintendência de Controle de Endemias, Instituto Adolfo Lutz, Bepa, Informe Técnico. 2011; 8(89): 25-28.

Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro – SES – RJ, Boletim Epidemiológico e Ambiental 2009 - 2010/ Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental – /Subsecretaria de Vigilância em Saúde. [acessado em 03 de agosto de 2011] Disponível em <http://www.saude.rj.gov.br/servicos-vigilancia-em-saude/vigilancia-em-saude-vigilancia-epidemiologica-e-ambiental/6482-boletim-epidemiologico-e-ambiental-2009-2010>.

Secretaria Municipal de Saúde do Município do Rio de Janeiro – SMS/RJ. Superintendência de Saúde Coletiva, Coordenação de Programas de Epidemiologia. Número de Casos e Taxa de Incidência de Dengue por Áreas de Planejamento, Regiões Administrativas e Bairros/Fonte Informação Epidemiológica; 2002.

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Dengue, dados epidemiológicos. 2008 [acessado em 02 de julho de 2011] Disponível em <http://www.rio.rj.gov.br/subpav/svs>.

Sen MK, Ojha UC, Chakrabarti S, Suri JC. Dengue hemorrhagic fever (DHF) presenting with ARDS. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1999 Apr-Jun; 41(2):115-9.

Setiati TE, Mairuhu ATA, Penelopie Koraka, Supriatna M, Gillavry MRM, Brandjes DPM,

Osterhaus ADME, van der Meer JWM, van Gorp ECM, Soemantri A. Dengue disease severity in Indonesian children: an evaluation of the World Health Organization classification system. *BMC Infectious Diseases.* 2007; 7:22.

Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D, Wulur H. Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound.* 1995; 23(6):357-62.

Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998; 28(1):1-4.

Shah I, Deshpande G.C, Tardeja PN. Outbreak of dengue in Mumbai and Predictive Markers for Dengue Shock Syndrome. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2004; 50(5):301-305.

Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho E, Simplício AR, Hatch DL. E, Simplício AR, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11:48-53.

Sirivichayakul C, Sabcharoen A, Chanthavanich P, Pengsaa K, Chocejindachai W, Prarinyanupharb V. Dengue infection with unusual manifestations: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83(3):325-9.

Souza LJ, Nogueira RMR, Soares LCS, Carlos Soares CEC, Ribas BF, Alves FP, Vieira FR, Pessanha FEB. The Impact of Dengue on Liver Function as Evaluated by Aminotransferase Levels. *BJID* 2007; 11: 407-410.

Tantracheewathorn T, & Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90(2):272-7.

Tauil PL Aspectos Críticos do controle do dengue no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(3):867-871.

Teixeira MG, Costa MCN C, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública. Review.* 2009; 25 Sup 1:S7-S18.

Teixeira, MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent Shift in Age Pattern of

dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(10):1663.

Teixeira, MG, Costa, MCN, Barreto ML, Mota E 2005. Dengue and dengue haemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance and control experiences? *Cad Saúde Pública* 2005; 21(5):1307-1315.

Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, Aye KM, Aaskov J. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 56(5):566-72.

Thong MK. Dengue shock syndrome and acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 1998 Nov 21; 352(9141):1712.

Torres EM. Dengue. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz; 2005. 344 p.

Torres EM. Dengue. *Estudos Avançados.* 2008; 22(64):33-52.

Travassos C, Williams DR. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saúde Pública* 2004; 20:660-678.

Villar-Centeno LA, Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78(3):370-374.

Vincent B, Vincent M, Ferreira C G. Making Pubmed searching simple: learning to retrieve medical literature through interactive problem solving. *The Oncologist* 2006; 11:243-251.

Wacholder S, Silverman DT, Mclaughlin JK, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. II Types of controls. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135:1029-41.

World Health Organization - World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. 2nd ed. Geneva; 1997.

World Health Organization Weekly Epidemiological Record. 2002; 36(6):300-304.

World Health Organization 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. [acessado em 12 de novembro de 2009] Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf

12- ANEXOS

Anexo 1

Unidade: 1. <input type="checkbox"/> HMJ 2. <input type="checkbox"/> IPPMG 3. <input type="checkbox"/> IFF	Nº. Pront.: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OU Nº. :PA: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> RN <input type="checkbox"/> - Lactente <input type="checkbox"/> Criança <input type="checkbox"/> -
--	--

I – DADOS DE INVESTIGAÇÃO

NOME DO INVESTIGADOR:		
DATA DA INVESTIGAÇÃO: ___/___/___	Nº FICHA	GRUPO:

II – IDENTIFICAÇÃO ID : - (1 DÍGITO UNIDADE 4 ÚLTIMOS DÍGITOS DO PRONTUÁRIO)

NOME :			
NOME DA MÃE:			
DATA DO 1º ATENDIMENTO (NO LOCAL DE INTERNAÇÃO) ___/___/___	SEXO: 1. <input type="checkbox"/> MASC. 2. <input type="checkbox"/> FEM.	IDADE: ___ ANOS ___ MESES ___ DIAS DATA NASCIMENTO: ___/___/___	ESCOLARIDADE/ ANOS DE ESTUDO 0. <input type="checkbox"/> ANALFABETO 3. <input type="checkbox"/> 8 A 10 ANOS 1. <input type="checkbox"/> 1 A 3 ANOS 4. <input type="checkbox"/> 11 A 14 ANOS 2. <input type="checkbox"/> 4 A 7 ANOS 5. <input type="checkbox"/> 15 ANOS OU MAIS 9. <input type="checkbox"/> IGNORADO
COR/ RAÇA 1. <input type="checkbox"/> BRANCA 2. <input type="checkbox"/> PRETA 3. <input type="checkbox"/> AMARELA 4. <input type="checkbox"/> PARDA 5. <input type="checkbox"/> INDÍGENA	NATURALIDADE (UF): _____ NACIONALIDADE: _____	BAIRRO DE TRABALHO/ ESTUDO: NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/>	
OCUPAÇÃO: NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/>			
ENDEREÇO RESIDENCIAL: _____ BAIRRO: _____ MUNICÍPIO: _____ UF _____ COMUNIDADE: _____ TELEFONE: _____ TEL CONT.: _____			

III – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS (últimos 30 dias)

CONTATO COM CASOS SEMELHANTES (PERMITE MAIS DE UMA ALTERNATIVA):			
1. <input type="checkbox"/> DOMICÍLIO 2. <input type="checkbox"/> TRABALHO 3. <input type="checkbox"/> VIZINHANÇA 4. <input type="checkbox"/> ESCOLA 5. <input type="checkbox"/> OUTROS 6. <input type="checkbox"/> NÃO TEM 7. <input type="checkbox"/> SI			
GESTANTE: 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	TRIM. DA GESTAÇÃO: 1º. <input type="checkbox"/> 2º. <input type="checkbox"/> 3º. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NA	UNIDADE DE PRE-NATAL: 1. <input type="checkbox"/> CSE 2. <input type="checkbox"/> IFF 3. <input type="checkbox"/> OUTRA _____ 4. <input type="checkbox"/> NA	
DENGUE ANTERIOR 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA		RECEBEU HEMOTRANSFUSÃO? 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	
VACINA F. AMARELA (< 10 ANOS) 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA		VIAGEM NOS ÚLTIMOS 30 DIAS 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	
Período de deslocamento	Local da viagem / Município	UF	País
Ida: ____/____/____ Volta: ____/____/____			

IV - HISTÓRIA CLÍNICA

IV.a. Comorbidades

1. DIABETES MELLITUS 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	9. DOENÇA IMUNOSSUPRESSORA 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO QUAL: _____ 3. <input type="checkbox"/> SI
2. DPOC 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	10. USO DE DROGA IMUNOSSUPRESSORA 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO QUAL: _____ 3. <input type="checkbox"/> SI
3. ASMA BRÔNQUICA 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	11. USO DE ANTICOAGUL. / ANTIAGREGANTES 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
4. RINITE 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	12. USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
5. HIPERTENSÃO ARTERIAL 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	13. TABAGISMO 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
6. DOENÇA CARDÍACA 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	14. ALCOOLISMO 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
7. ANEMIA FALCIFORME 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	15. USO DE DROGAS ILÍCITAS 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
8. DOENÇA AUTO-IMUNE 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO QUAL: _____ 3. <input type="checkbox"/> SI	16. USO DE PARACETAMOL 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO DOSE DIÁRIA DE PARACETAMOL: _____ 3. <input type="checkbox"/> SI
17. DESNUTRIÇÃO 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	

IV.b. Sintomas para a suspeita de dengue

Início febre: ___/___/___ Início do Quadro: ___/___/___	
Término febre : ___/___/___	
FEBRE (MAIOR T. AX. NO PERÍODO)	___, ___ °C <input type="checkbox"/> Não aferida
CEFALÉIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
DOR RETRORBITÁRIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
PROSTRAÇÃO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
MIALGIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
ARTRALGIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
EXANTEMA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI LOCALIZAÇÃO:
PETÉQUIAS Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI LOCALIZAÇÃO:

IV.c. Outros sintomas

PALADAR ALTERADO (GOSTO METÁLICO/AMARGO)	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	DISPNÉIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
ANOREXIA/RECUSA ALIMENTAR	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	DOR ABD.	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
VÔMITOS	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	DIARRÉIA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
PRURIDO Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	TOSSE E/OU CORIZA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
SINT. NEUROLÓGICOS ALT. DO COMPORTAMENTO E / OU NERVO CRANIANO; PARESIA; PERDA DA SENSIBILIDADE / HIPERESTESIA/ convulsão/ sonolência	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI Dt início ___/___/___	TONTEIRA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
SANGRAMENTOS Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI LOCALIZAÇÃO:	HISTÓRIA DE HIPOTENSÃO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI

V - EXAME FÍSICO

DATA: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ -
 ___/___/___

ESTADO GERAL	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Bom 2. <input type="checkbox"/> Regular 3. <input type="checkbox"/> Mau 4. <input type="checkbox"/> SI
TEMP. AXILAR	___, ___ °C	___, ___ °C	___, ___ °C	___, ___ °C	___, ___ °C
FREQ. CARDÍACA	_____ bpm	_____ bpm	_____ bpm	_____ bpm	_____ bpm
FREQ. RESPIRATÓRIA	_____ irpm	_____ irpm	_____ irpm	_____ irpm	_____ irpm
PA SENTADO	___ / ___ <input type="checkbox"/> NA	___ / ___ <input type="checkbox"/> NA	___ / ___ <input type="checkbox"/> NA	___ / ___ <input type="checkbox"/> NA	___ / ___ <input type="checkbox"/> NA
PA DEITADO	___ / ___	___ / ___	___ / ___	___ / ___	___ / ___
Δ PAS	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___
Δ PA MÉDIA	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___	___ - ___
PROVA DO LAÇO	1. <input type="checkbox"/> Positiva 2. <input type="checkbox"/> Negativa 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Positiva 2. <input type="checkbox"/> Negativa 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Positiva 2. <input type="checkbox"/> Negativa 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Positiva 2. <input type="checkbox"/> Negativa 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Positiva 2. <input type="checkbox"/> Negativa 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 4. <input type="checkbox"/> SI
DISPNÉIA/ BATIMENTO DE ASA DO NARIZ/ESFORÇO RESP/RETRAÇÃO INTERCOSTAL	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
DESIDRATAÇÃO	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI
PALIDEZ CUTÂNEO-MUCOSA	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Leve 3. <input type="checkbox"/> Mod/Intensa 4. <input type="checkbox"/> SI
ICTERICIA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
CIANOSE	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ERITEMA/ VASODILATAÇÃO	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face

	3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI
SONOLÊNCIA/ CONFUSÃO MENTAL	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
AGITAÇÃO/ IRRITABILIDADE (CHORO PERSISTENTE)	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
DATA	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
SINAIS DE IRRIT. MENÍNGEA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ALT. CAVOROFARIN QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
SANGRAMENTO LOCAL: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ADENOMEGALIAS LOCALIZAÇÃO: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
EXANTEMA LOCALIZAÇÃO: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
PETÉQUIAS/ EQUIMOSSES LOCALIZAÇÃO: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
AUSCULTA PULMONAR ALTERADA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
D. PLEURAL (SINAIS) ^{1*}	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
D. PERICÁRDICO (SINAIS) ^{2*}	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ARRITMIA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ABDOME DOLOR. À PALP.	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
HEPATOMEGALIA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
ESPLENOMEGALIA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI

ASCITE (SINAIS) 3*	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
EDEMAS	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI
LOCALIZAÇÃO:	_____	_____	_____	_____	_____

1*- ↓Murmúrio vesicular e ↓frêmito tóraco-vocal

2*- Abafamento de bulhas, turgência jugular, alterações Rx Tórax, ECG e/ou ecocardiograma

3*- Distensão abdominal, Macicez de Decúbito

VI - SINAIS DE ALARME

1. AGITAÇÃO / IRRITABILIDADE Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	7. DESCONF. RESPIRATÓRIO Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
2. SONOLÊNCIA / CONFUSÃO MENTAL Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	8. DOR ABDOMINAL INTENSA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
3. VÔMITOS PERSISTENTES Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	9. HEPATOMEGALIA DOLOROSA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
4. LIPOTÍMIA / HIPOT POSTURAL Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	10. HEMORRAGIAS IMPORT. * Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
5. OLIGÚRIA Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	11. AUMENTO SÚBITO DE HTO** Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
6. HIPOTERMIA / QUEDA SÚB. TEMP. Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	12. QUEDA BRUSCA DE PLAQ.*** Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI

* Hematêmese (H) /Melena(M) /Metrorragia(Met)

** Elevação do hematócrito em paciente sem condições de hidratação oral (TRO) ou em vigência de TRO

***Plaquetometria <50000/mm³

VII - SINAIS DE CHOQUE

HIPOTENSÃO ARTERIAL Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	PULSO RÁPIDO E FINO Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
PA CONVERGENTE (PA DIFERENCIAL < 20mmHg) Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	ENCHIMENTO CAPILAR > 2 SEG/ PCP ALT Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
EXTREMIDADES FRIAS / CIANOSE Dt início ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI		

VIII- COMPLICAÇÕES

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	CIVD ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	FALÊNCIA MÚLTIPLA ORGÂNICA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
RECRUESCÊNCIA DA FEBRE ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	INFECÇÃO SECUNDÁRIA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
HIPERTENSÃO /HIPERVOLEMIA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	OUTRAS QUAL: ___/___/___	

IX- LOCAL DE ATENDIMENTO E INTERNAÇÃO

<input type="checkbox"/> AMBULATÓRIO DATA: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___	<input type="checkbox"/> INTERNAÇÃO ENFERMARIA INÍCIO: ___/___/___ ALTA: ___/___/___	<input type="checkbox"/> UI INÍCIO: ___/___/___ ALTA: ___/___/___	<input type="checkbox"/> CTI INÍCIO: ___/___/___ ALTA: ___/___/___
---	--	---	--

X - HISTÓRICO ATENDIMENTO

X.a - ATENDIMENTOS E ENCAMINHAMENTOS PRÉVIOS - UNIDADES

Local: _____	Local: _____	Local: _____	Local: _____
Data: ___/___/___	Data: ___/___/___	Data: ___/___/___	Data: ___/___/___
HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HV 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____	Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____	Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____	Transfusão Hemoderivado 1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI QUAL: _____
Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI	Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI	Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI	Volume: SF 0,9% - SG 5,0 % - S RL - <input type="checkbox"/> SI

XI- EXAMES LABORATORIAIS

XI.a. Hemograma

Data da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Hematóc. (%)					
Hemoglob. (g/dl)					
Leucometria (/mm ³)					
Neutrófilos					
Bas.					
Eos.					
Bastão					
Seg.					
Mie.					
Meta					
Linfócitos/ atípicos					
Monócitos					
Plaquetas (/mm ³)					

XI.b. VHS e Bioquímica

Dt. da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
VHS					
Glicose					
Uréia					
Creat					
Ptns totais					
Álb					
TGO					
TGP					
CK					
Na ⁺					
K ⁺					
amilase					
lipase					
LDH					
lactato					
Bb totais					
Bb direta					

XI.c. Coagulograma

Data da Coleta		/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
TAP	Seg					
	Ativ					
	INR					
PTT	Seg					
	RPC					
Fibrinogênio						
PDF						

XI.d. Gasometria arterial

Data da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
pH						
PaO2						
Pa CO2						
HCO3-						
BE						
SO2						

XI.e. Exame de Imagem e Outros

Data do Exame	_/_/_	_/_/_	_/_/_
Rx. de Tórax	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ - 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ - 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ - 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NR
Data do Exame	_/_/_	_/_/_	_/_/_
ECG	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ -	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ -	1. <input type="checkbox"/> NORMAL 2. <input type="checkbox"/> ALT. _____ _____ _____ -

XI.f Imunossorologia e Virologia

Data da Coleta	PCR	IgM	IgG	NS1
___/___/___	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado
___/___/___	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado	1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Indeterminado 4. <input type="checkbox"/> Não realizado

XII – CONCLUSÃO E DIAGNÓSTICO FINAL

Evolução do caso

Diagnóstico do Caso

1. <input type="checkbox"/> CURA 2. <input type="checkbox"/> ÓBITO	ESTADIAMENTO 1. <input type="checkbox"/> A 2. <input type="checkbox"/> B 3. <input type="checkbox"/> C 4. <input type="checkbox"/> D	1. <input type="checkbox"/> DENGUE SEM COMPLICAÇÕES 2. <input type="checkbox"/> DENGUE COM COMPLICAÇÕES 3. <input type="checkbox"/> FHD 4. <input type="checkbox"/> SCD
---	---	--

Anexo 2

Instrutivo para preenchimento do protocolo de pacientes com dengue internados nas unidades IPPMG, IFF, HMMJ, através da consulta de prontuários.

Sinais/Sintomas presentes assinalar:

- S-Sim/N-Não/SI-Sem Informação/NA- Não se aplica
- RN: 0 a 28 dias; Lactente: 1 mês a 12 meses; Criança: 1 ano a 18 anos; Adulto: acima de 18;

Identificação:

Data do 1º Atendimento: A data do 1º dia de atendimento no local de internação;

Escolaridade/Anos de Estudo: Quantos anos já estudou

1 a 3 anos = 1º grau ou ensino fundamental incompleto.

4 a 7 anos = 1º grau ou ensino fundamental completo.

8 a 10 anos = 2º grau ou ensino médio incompleto.

11 a 14 anos = 2º grau ou ensino médio completo.

15 anos ou mais = ensino superior ou 3º grau incompleto ou completo.

Bairro de Trabalho/Estudo: NA para RN, lactentes e crianças em fase não escolar ou desempregados ou aposentados.

Ocupação: NA para RN, lactentes e crianças em fase não escolar.

Comunidade: Favela

Dados Epidemiológicos:

Gestante: NA para sexo masculino e para feminino quando for RN, lactentes, crianças até menarca.

Trimestre da Gestação: NA quando for NA e NÃO em **Gestante**.

Unidade de Pré-Natal: NA quando for NA e NÃO em **Gestante**.

Vacina da Febre amarela: NA para RN e lactentes com menos de 6 meses.

História Clínica:

- **Comorbidades**

Só marcar SIM ou Não se estiver explícito o nome da comorbidade.

DPOC: NA para RN, lactentes e crianças.

Doença Cardiovascular: SIM para as determinadas doenças? AVC?

<Infarto, angina, insuficiência cardíaca, avc>

Doença Hematológica:<anemias, leucemia, hemofilia, linfomas>

Doença Auto-imune: <esclerose múltipla (EM), diabetes melitos insulino-dependente (DMID), doença de Graves, tireoidite, artrite reumatóide (AR) e lupus eritematoso sistêmico(LES)>

Doença Imunossupressora: AIDS

Uso de droga imunossupressora: Corticóides em doses > 1mg/Kg

Uso de anticoagul./antiagregantes: AAS

Uso de Anti-inflamatórios não esteróides:

Tabagismo: Sim para fumantes e ex-fumantes há no mínimo 2 anos.

Alcoolismo: Uma dose padronizada contém 30 ml de líquido. Tem-se estabelecido para os homens um limite de até quatro doses padronizadas de whisky ou destilados três vezes por semana, ou seja, no máximo doze doses (ou 360 ml) por semana e, para as mulheres, até três doses padronizadas de whisky ou destilados por semana.

O limite tolerável para a cerveja seria de 1080 ml três vezes por semana, o que equivale a três litros por semana ou 462 ml por dia. E o limite tolerável para o vinho seria de 450 ml três vezes por semana, o que equivale a um litro e meio por semana ou 192 ml por dia.

Uso de drogas ilícitas: SIM para uso de maconha, cocaína, craque, cola, loló, heroína, LSD, ecstasy.

NA para RN, lactentes.

Uso de paracetamol: mg/dia.

Desnutrição: SIM para RN, lactente e criança com Percentil < 3.

- **Sintomas para a suspeita de dengue**

Qualquer sintoma que aparecer antes ou durante a internação deve ser marcado.

NA para RN, lactentes e crianças não oralizadas.

Início da febre: Data de atendimento menos a quantidade de dias relatados.

Início do quadro: Data de início de qualquer sintoma referente à dengue. A febre poderá ser o primeiro sintoma, logo poderá ser igual a **Início da febre**.

Cefaléia: Dor de cabeça.

Dor retroorbitária: dor nos olhos, dor ao movimentar os olhos, cefaléia retroorbitária

Prostação: astenia, cansaço, criança hipoativa, fraqueza.

Mialgia: dor no corpo (todo), dor muscular.

Artralgia: dor nas juntas ou articulações.

Exantema: Eritema, erupção ou rash.

Petéquias: Não são consideradas com hemorragias ou sangramentos.

Quando houver exantema não marcar essa opção.

Anorexia/Recusa alimentar: perda de apetite, recusa a dieta, recusa a mamada.

Prurido: Coceira

Sinais Neurológicos: embotamento, torpor, estupor, coma; alterações de nervos cranianos; paresia; perda da sensibilidade/hiperestesia.

Dispnéia: falta de ar, dificuldade para respirar.

Diarréia: diarréia, Três ou mais evacuações de consistência amolecida ou líquida em um período de 24 horas. (*Souza*)

Tonteira: tonteira, lipotímia, hipotensão postural.

Sangramentos: gengivorragia espontânea e traumática, epistaxe, otorragia, hematêmese, hemoptise, hemoptóico, melena, hematoquezia, enterorragia, metrorragia, hematúria, sangramento no local de punção. Observação: Petéquias não são consideradas como sangramento.

História de Hipotensão: Considerar a história do paciente ou encaminhamento de outra unidade.

Exame Físico:

Verificar tanto a evolução médica quanto à da enfermagem.

Motivo da Internação: Indicação médica, justificativa de transferência.

PA sentado: NA para RN e lactente

Variação PAS: Consiste na maior e menor Pressão sistólica verificada em um período de 24 horas. Pode já estar escrita, quando não, é necessário verificar evolução da enfermagem.

Dispnéia: SIM para dispnéia, batimento de asa de nariz, esforço respiratório, retração intercostal, tiragem.

NÃO para eupnéico.

NA para suporte ventilatório.

Eritema/Vasodilatação: Se presente, é necessário especificar o local. Em mais de três localizações, o eritema é considerado generalizado.

Sonolência/ confusão mental/ coma : NÃO para LOTE.

NA para quando o paciente estiver sedado.

Agitação/irritabilidade: NÃO para cooperativo

NA para quando o paciente estiver sedado.

Sinais de irritação meníngea: SIM para Rigidez de nuca, Brudzinsk, Lasegué, kerning, opistótono e vômitos em jato

NÃO para nuca livre e sem sinais de irritação meníngea.

Alt. Cavorofaríngea: Alterações em cavidade oral e orofaringe. Enantema ou petéquias em palato só marcar essa opção.

Sangramentos: Verificar resumo do dia anterior. SIM para gengivorragia espontânea e traumática, epistaxe, otorragia, hematemese, hemoptise, hemoptóico, melena, hematoquezia, enterorragia, metrorragia, hematúria, sangramento no local de punção. Observação: Petéquias não são consideradas como sangramento.

Adenomegalias: SIM para adenomegalias, linfomegalias, linfonodos aumentados ou infartados, gânglios.

Petéquias/Equimose/ Púrpura/ Hematoma: Sim ou não

Ausculta pulmonar alterada: SIM para Ruídos Adventícios (RA): sibilos, roncosp, cornagem, estertores ou crepitação.

Derrame pleural: SIM para sinais clínicos e semiológicos, como Diminuição ou ausência de murmúrio e FTV, percussão submaciça ou maciça, presença de broncofonia, pectorilóquia afônica e egofonia.

Derrame pericárdico: SIM para abafamento de bulhas, turgência jugular, sinal de Kussmall, pulso paradoxal, alterações de raio-X Tórax, ECG e/ou ecocardiograma.

Arritmia: SIM para arritmico, ritmo irregular, pulso irregular.

NÃO para RCR 2T (Ritmo cardíaco regular).

Hepatomegalia: SIM para hepatomegalia, fígado aumentado, fígado palpável a mais de 2 a 3 cm do RCD em RN e lactentes ou a mais de 2 cm em crianças e adultos, hepatimetria maior que 12 em adultos, maior que 5 cm em crianças até 1 mês, maior que 6,5 cm em crianças maiores de 1 mês ou lactentes do sexo feminino e maior que 8cm em crianças da mesma faixa etária, porém do sexo masculino. Crianças com idade igual ou maior que 12 anos, utilizar dados de adulto.

NÃO para ausência de visceromegalias, fígado não palpável, fígado palpável a menos que 2 cm do RCD.

Esplenomegalia: SIM para esplenomegalia, baço aumentado, baço palpável, Traube submaciço ou maciço.

Não para Traube livre, ausência de visceromegalias.

Ascite: SIM para distensão abdominal, macicez de decúbito, Sinal de Piparote positivo.

NÃO para abdome globoso e flácido

Edema: SIM para Edema de mmi, edema pulmonar, quemose, edema facial, edema bpalpebral.

Sinais de Alarme

Irritação/Irritabilidade: Observar principalmente nos RN, Lactentes e crianças não oralizadas.

Sonolência/Confusão:

Vômitos Persistentes: SIM para mais de 3 episódios por dia.

Oligúria: SIM para quando estiver escrito. Em adultos quando a diurese for menor que 500 ml/24horas; em crianças quando a diurese for menor que 1ml/Kg/hora.

Hipotermia/queda súbita de temp.: Hipotermia é quando a temperatura axilar for menor que 35,0°C. Demanda análise.

Desconforto Respiratório = dispnéia, ventilação ou uso de respirador, taquipnéia, apnéia, hiperpnéia, bradipnéia.

Dor abdominal intensa: SIM para quando o paciente relata e quando tem dor a palpação superficial.

Hepatomegalia dolorosa: SIM para hepatomegalia dolorosa ou hepatomegalia +dor em hipocôndrio direito.

Hemorragias importantes: SIM para hemorragia visceral: hematêmese, melena, hematoquezia, enterorragia, hematúria macroscópica e metrorragia (sangramento vaginal).

Aumento súbito de HTC (Hemoconcentração) : SIM para maior que 42 em crianças, 45 em mulheres e 50 em homens.Ou aumento de 20% do valor basal do HTC .

Queda brusca de Plaqueta: SIM para plaquetometria < 50000/mm³

Sinais de Choque

Hipotensão Arterial: SIM para Criança < ou igual a 12 anos: PA sistólica < [(idade x 2) + 70] mmHg.

SIM para adolescentes > 12 anos: PA sistólica < 90 mmHg ou Pressão arterial média menor que 60 mmHg (superior se o paciente for hipertenso anteriormente)

Pressão Arterial Sistêmica baixa.

Serão considerados graves: PA sistólica menor que 80 mmHg em menores de 5anos e menor que 90 mmHg em maiores de 5 anos associadas a um ou mais sinais de hipoperfusão (agitação, extremidades frias e sudoreicas, pulsos filiformes e preenchimento capilar diminuído).

PA convergente: NÃO para PA Diastólica = PA sist / 2 + 10 ou 20 mmHg.

SIM para PA diastólica > PA sist / 2 + 10 ou 20 mmHg.

Pulso Rápido e Fino: SIM para pulso rápido e/ou fino, pulso filiforme, *parvus tarvus*, Frequência cardíaca maior que 100 bpm em crianças com 3 ou mais anos de vida e em adultos, maior que 160 bpm em RN, maior que 140 em lactentes, maior que 120 em crianças no 2º ano de vida.

Enchimento capilar > 2 seg.: SIM para tal quadro e para Perfusão Capilar Periférica alterada ou lentificada.

Complicações

Insuficiência respiratória: SIM para quando for relatado ou quando o paciente necessitar de suporte ventilatório

Insuficiência Cardíaca: SIM para quando for relatado.

Recrudescência da febre: SIM para quando for relatado

Hipertensão/Hipervolemia: SIM para quando for relatado

Insuf. Renal: SIM para quando for relatado ou para anúria ou diálise.

Avaliação complementar

Quando não estiver escrito no prontuário, marcar NÃO

Aminas: SIM para dopamina e/ou dobutamina

Adrenalina: SIM para adrenalina e/ou noradrenalina.

Diuréticos: SIM para furosemida ou outro diurético por via endovenosa.

Exame de Imagem

SI para quando for feito o pedido do exame, mas não estiver no prontuário o resultado do mesmo.

NR para quando não for pedido o exame. Logo, todos os quadrantes não datados deverão ser preenchidos com NR.

Conclusão e Diagnóstico Final

- **Estadiamento**

A = Caso de dengue confirmado laboratorialmente sem sinais de sangramento ou sinais de alerta.

B = Caso de dengue confirmado laboratorialmente com sinais de sangramento, mas sem sinais de alerta.

C = Caso de dengue confirmado laboratorialmente com sinais de alerta e com ou sem sinais de sangramentos.

D = Caso de dengue confirmado laboratorialmente com sinais de Choque.

- **Diagnóstico do Caso.**

Fonte OMS

Febre do Dengue

FHD: Caso em que se atenda **TODOS** os critérios abaixo:

Febre ou antecedente recente de febre;

Manifestação hemorrágica:

- Prova do laço positiva;
- Petéquias, equimoses ou púrpuras;
- Sangramentos.

Trombocitopenia (menos de 100000 mm³);

Extravasamento de plasma por aumento da permeabilidade vascular, expressa por pelo menos um dos seguintes elementos:

- Diminuição de 20% ou mais do hematócrito, após tratamento de reposição de volume, em comparação com o nível de base.

- Hematócrito igual ou superior a 20% acima da média para a idade e o sexo (hemoconcentração).

- Sinais associados ao extravasamento de plasma – edemas, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite ou hipoproteinemia.

SCD: Caso com **TODOS** os critérios anteriormente expostos, além de evidência de falência circulatória representada por pulso rápido e débil, diminuição da perfusão capilar periférica, estreitamento da pressão arterial (PA convergente), ou hipotensão arterial segundo os critérios para idade, bem como extremidades frias ou cianóticas, oligúria e confusão mental.

Anexo 3



Ministério de Saúde

PROENSP

Fundação Científica de Saúde
Instituto Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 04 de novembro de 2010.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - CEP/ENSP, constituído nos termos da Resolução CNS nº 196/96 e, devidamente registrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa, conforme abaixo, discriminando:

PROTÓCOLO DE PESQUISA CEP/ENSP - Nº 174/10 CAAE: 0185.0.031.000-10

Título do Projeto: "Fases preditivas de gravidade em crianças hospitalizadas por dengue em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro"

Classificação no Programa: Grupo III

Pesquisadora Responsável: Mayara Duarte Waldron

Orientador: Luiz Antonio Torres Carneiro

Data de recebimento no CEP: 17/08/2010

Data de apreciação: 01/09/2010

Parecer do CEP/ENSP: Aprovado.

Resoluto que a pesquisadora responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item 7.11.2.4. da resolução CNS/MS Nº 196/96) de acordo com o modelo disponível na página do CEP/ENSP na internet.

Excluímos, que o CEP/ENSP deverá ser informado de qualquer fato relevante (ocorridos mudanças de protocolo) que alterem o curso normal do estudo, devendo a pesquisadora justificar caso o mesmo venha a ser interrompido.


Prof. Lygia Haber
Coordenadora Geral
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP
Mar/2010

Anexo 4



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE E DEFESA CIVIL

SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO HOSPITALAR URGÊNCIA E EMERGÊNCIAS

CAP 2.2

Data: *Dez 20 de agosto de 2010*

Autorizo a realização do trabalho de campo da pesquisa "Fatores preditivos de gravidade em crianças internadas por dengue em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro no Hospital Municipal Jesus, que consiste na coleta de dados (descritos no instrumento de coleta de dados anexo) nos prontuários deste hospital. Este estudo constitui a tese de Doutorado da pesquisadora Mayumi Duarte Wakimoto, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz. O projeto tem como objetivo geral analisar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de dengue internados em três hospitais pediátricos públicos de referência no município do Rio de Janeiro na faixa etária de 0 a 18 anos no período de novembro de 2007 a junho de 2008 visando à investigação dos fatores preditivos de gravidade associados aos casos de dengue com evolução grave, portanto será executado por meio da coleta dos dados nos prontuários das crianças internadas por dengue no período citado neste hospital. Informo ainda que esta pesquisa está integrada ao projeto "Fatores associados à ocorrência de dengue grave: da assistência e ambiente à imunologia e genética", já submetido e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa desta instituição.

Atenciosamente,

[Assinatura]
Renata Molinari de Souza
Enfermeira de Referência
Unidade de Atenção à Saúde
CNS 57.43786-2
Mat. 01164477-4

Anexo 5



Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro
Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil
Subsecretaria de Promoção, Atenção Primária e Vigilância em Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde

Rio 24 de agosto de 2010

Autorizo a realização do trabalho de campo da pesquisa "Fatores preditivos de gravidade em crianças internadas por dengue em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro na Superintendência de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro", que consiste na pesquisa de dados referentes às notificações de dengue no período de 1998 a 2008 nos bancos de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Este estudo constitui a tese de Doutorado da pesquisadora Mayumi Duarte Wakimoto, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz. O projeto tem como objetivo geral analisar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de dengue internados em três hospitais pediátricos públicos de referência no município do Rio de Janeiro na faixa etária de 0 a 18 anos no período de novembro de 2007 a junho de 2008 visando à investigação dos fatores preditivos de gravidade associados aos casos de dengue com evolução grave. Um dos objetivos específicos consiste em descrever a evolução da incidência de dengue e seu perfil clínico-epidemiológico e laboratorial em crianças em um período de 10 anos no município do Rio de Janeiro, portanto para a realização deste será necessária a pesquisa nos bancos de dados do SINAN na SMSDC-RJ. Informo ainda que esta pesquisa está integrada ao projeto "Fatores associados à ocorrência de dengue grave: da assistência e ambiente à imunologia e genética", já submetido e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa desta instituição.

Atenciosamente,

ROSANNA IOZZICA SILVA
S/SU01PW8V8
Superintendente: 113 0925-4

Anexo 6



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO
UFRJ




INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA

DECLARAÇÃO

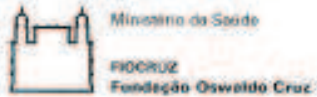
Autorizo a realização do trabalho de campo da pesquisa " Fatores preditivos de gravidade em crianças internadas por dengue em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que consiste na coleta de dados (descritos no instrumento de coleta de dados anexo) nos prontuários deste hospital. Este estudo constitui a tese de Doutorado da pesquisadora Mayumi Duarte Wakimoto, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz. O Projeto tem como objetivo geral analisar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de dengue internados em três hospitais pediátricos públicos de referência no município do Rio de Janeiro na faixa etária de 0 a 18 anos no período de novembro de 2007 a junho de 2008 visando a investigação dos fatores preditivos de gravidade associados aos casos de dengue com evolução grave, portanto será executado por meio de coleta de dados nos prontuários das crianças internadas por dengue no período citado neste hospital. Informo ainda que esta pesquisa está integrada ao projeto "fatores associados à ocorrência de dengue grave: da assistência e ambiente à imunologia e genética", já submetido e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa desta instituição.

Rio de Janeiro, 25 de agosto de 2010.


Prof. Marcelo Gerardin Poirot Land
Diretor do IPPMG.

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº - Cidade Universitária - Ilha do Fundão
CEP: 21949-912 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: (21) 2562-6148/49 - Telefax: (21) 2590-4640
e-mail: direcao@ipmg.ufrj.br

Anexo 7



Rio de Janeiro, 26 de agosto de 2010.

Autorizo a realização do trabalho de campo da pesquisa "Fatores preditivos de gravidade em crianças internadas por dengue em três hospitais pediátricos no município do Rio de Janeiro no Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF-FIOCRUZ), que consiste na coleta de dados (descritos no instrumento de coleta de dados anexo) nos prontuários deste hospital. Este estudo constitui a tese de Doutorado da pesquisadora Mayumi Duarte Wakimoto, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/FIOCRUZ. O projeto tem como objetivo geral analisar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de dengue internados em três hospitais pediátricos públicos de referência no município do Rio de Janeiro na faixa etária de 0 a 18 anos no período de novembro de 2007 a junho de 2008 visando à investigação dos fatores preditivos de gravidade associados aos casos de dengue com evolução grave, portanto será executado por meio da coleta dos dados nos prontuários das crianças internadas por dengue no período citado neste hospital. Esta pesquisa está integrada ao projeto "Fatores associados à ocorrência de dengue grave: da assistência e ambiente à imunologia e genética", já submetido e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Prefeitura do Rio de Janeiro, UFRJ e FIOCRUZ.

Atenciosamente,


Dr. CARLOS MAURICIO DE PAULO MACIEL
Diretor do Instituto Fernandes Figueira
FIOCRUZ