

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

SHEILA MOURA PONE

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICA DO DENGUE GRAVE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES, RIO DE JANEIRO,
2007-2008**

Rio de Janeiro

2015

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICA DO DENGUE GRAVE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES, RIO DE JANEIRO,
2007-2008**

SHEILA MOURA PONE

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
para obtenção do grau de doutor em Ciências.

Orientadoras: Prof. Dr^a. Patrícia Brasil e
Prof^a. Dr^a. Yara Hahr Marques Hökerberg

Rio de Janeiro

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ICICT / FIOCRUZ -RJ

P796Pone,SheilaMoura

Caracterização clínico-epidemiológica do dengue grave em criança se adolescentes,RiodeJaneiro,2007-2008/Sheila Moura Pone.–Rio de Janeiro,2015.

xiv,105f.:il.; 30 cm.

Tese(Doutorado)–Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas, 2015.

Bibliografia:f.75-85

1. Denguegrave.2.Crianças.3. Sensibilidadeeespecificidade.4. Letalidade.5. Incidência .I. Título.

CDD616.91852

SHEILA MOURA PONE

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DO
DENGUE GRAVE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES,
RIO DE JANEIRO, 2007-2008**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
para obtenção do grau de doutor em Ciências.

Orientadoras: Prof^a. Dr^a. Patrícia Brasil

Prof^a. Dr^a. Yara Hahr Marques Hökerberg

Aprovada em 09 /02 /2015

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Regina Paiva Daumas

Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (INI/Fiocruz)
Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr^a Ana Cláudia Mamede W. de Barros.

Doutora em Saúde da Mulher e da Criança (IFF/FIOCRUZ)
Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Doutor em Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr^a Claudete Aparecida Araújo Cardoso

Professora Doutora de Pediatria da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Guilherme Amaral Calvet

Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (INI/Fiocruz)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Dedico esse trabalho às crianças, que sempre sorriem mesmo quando tudo parece ruim, que sempre retribuem com o olhar um gesto de carinho mesmo quando ainda sentem dor, e que sempre nos mostram como é bom viver! Amo todas vocês.

“Ainda que eu falasse a língua dos deuses e dos anjos, sem amor eu nada seria.”

Carta de Paulo aos Coríntios.

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo e sempre.

Ao meu pai, a pessoa que sempre acreditou em mim, mais do que eu mesma; e que sempre se orgulhou, alardeando aos quatro cantos cada vitória minha. A saudade de você é enorme e dói muito, mas não é maior do que cada lembrança alegre de nós dois e da sua eterna presença na minha vida.

Ao meu amor e cúmplice de todas as horas, Marcos Pone. Encontrar você fez todo caminho até então ter valido a pena. Você me faz acreditar todos os dias que sempre que eu estiver triste ou precisando de ajuda, meu príncipe virá no seu cavalo branco e me salvará. Amo você, eternamente.

À minha mãe, por serem da minha infância as minhas melhores lembranças.

Aos meus filhos, Tamiris, Ana Carolina e Arthur, por se tornarem pessoas de quem eu me orgulho o tempo todo; por me darem todo esse amor; e porque sem vocês eu não teria entendido o significado de “amar acima de tudo.”

Aos meus sogros, Odir e Aleci, por demonstrarem desde o primeiro dia a simplicidade do gostar de alguém, e reforçarem esse sentimento a cada dia.

As minhas orientadoras:

Dr^a Patrícia Brasil, por ter acreditado nesse projeto;

Dr^a Yara Hahr, por todas as tardes de dedicação, carinho e apoio que vivemos ao longo desses quatro anos. Achei em você uma amiga. Muito obrigada.

À equipe do Laboratório de Epidemiologia do INI, Dr^a Sonia Regina Lambert Passos, Dr Carlos Andrade, Dr^a Raquel de Vasconcellos C. de Oliveira e Dr^a Yara Hahr M Hökerberg por tornarem agradáveis as longas tardes de cálculos e redação da tese.

À Priscilla, por toda competência e dedicação a todos da pós graduação do INI.

À equipe da DIP e do Instituto Fernandes Figueira pela força e compreensão nos meus momentos ausentes, e a todo trabalho e diversão nos meus momentos presentes.

RESUMO

Em 2007-2008, o Rio de Janeiro viveu uma epidemia de dengue com 80.404 notificações, com 109 óbitos, 42% em < 15 anos. **Objetivos:** 1. Descrever a distribuição espacial e o perfil clínico-epidemiológico da epidemia de dengue por faixa etária no município do Rio de Janeiro. 2. Avaliar os fatores clínicos e laboratoriais preditivos de dengue grave em uma coorte de crianças internadas. **Métodos:** Esta tese foi formatada com dois artigos: 1) Distribuição espacial e caracterização clínico-epidemiológico do dengue no município do Rio de Janeiro; 2) Sinais clínicos e laboratoriais associados ao dengue grave em crianças hospitalizadas. **Artigo 1:** estudo ecológico com base no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do município do Rio de Janeiro (2007-2008). Foram incluídos todos os casos de dengue confirmados pelo critério clínico-laboratorial dos residentes do município do Rio de Janeiro. Foram descritas as variáveis sócio demográficas e clínicas (classificação do caso, hospitalização e evolução) segundo a idade. Foi utilizado o critério de classificação de caso do Ministério da Saúde de 2005 (febre do dengue, dengue com complicações e febre hemorrágica do dengue - FHD). Autocorrelação espacial das taxas de incidência, mortalidade e letalidade foi verificada pelos índices de Moran e de Geary. **Artigo 2:** coorte retrospectiva das hospitalizações por dengue (até 18 anos) em uma unidade de referência (2007-2008). Dengue grave foi definido pelo uso de terapia de suporte avançado de vida ou óbito. Diferenças de medianas e de proporções foram avaliadas, respectivamente, pelo teste de Mann-Whitney e pelo exato de Fisher ($p < 0,05$). Foram calculados os parâmetros de acurácia dos sinais e sintomas. **Resultados: Artigo 1:** De 159887 notificações, 151527 eram residentes do município do Rio de Janeiro, 38.808 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 8897 (22,9%) tiveram complicações e 1051 (2,7%) FHD; 16.436 (42,4%) eram < 18 anos e 15.288 (39,4%) foram confirmados laboratorialmente. A letalidade foi maior em lactentes (1,4%) e nos casos de FHD (7,7%). Extravasamento plasmático foi mais comum de 2 a 11 anos. Houve autocorrelação espacial global quanto à mortalidade e letalidade e autocorrelação local para os três índices ($p < 0,05$). **Artigo 2:** De 145 pacientes, 53,1% eram do sexo feminino, com mediana de idade de 8,7 anos (IIQ=7,2-11,5); 15,9% evoluíram para gravidade. A duração da febre em dias foi menor no grupo grave (G: Mediana Md=3,0, IIQ= 2,0-4,5; NG: Md=4,0, IIQ=3,0-5,0; $p=0,062$). Letargia, irritabilidade, sangramento, dispneia, ausculta pulmonar alterada, derrame pleural, distensão abdominal e edema foram associados à evolução para

gravidade ($p < 0,05$). Níveis de hematócrito ($p = 0,008$) e de albumina sérica ($p < 0,001$) foram menores nos graves. Letargia apresentou Valor Preditivo Negativo (VPN) $> 90\%$, com Valor Preditivo Positivo (VPP) de 80% . As demais variáveis com p -valor $< 0,05$ apresentaram VPN próximo ou $> 90\%$, com baixo VPP. **Conclusão:** Apesar da incidência de FHD ter sido maior entre escolares, os lactentes tiveram maior letalidade. Extravasamento plasmático foi mais frequente em escolares e pré-escolares. Sangramento, sonolência e irritabilidade na admissão hospitalar associaram-se à gravidade e o derrame cavitário obteve maior acurácia do que a hemoconcentração como sinal de extravasamento plasmático.

Palavras Chave: Dengue grave; Crianças; Sensibilidade e especificidade; Letalidade; Incidência.

ABSTRACT

In 2007-2008, the Rio de Janeiro experienced a dengue epidemic with 80,404 notifications, with 109 deaths, 42% <15 years. Objectives: 1. To describe the spatial distribution and the clinical epidemiology of dengue epidemic by age group in the city of Rio de Janeiro. 2. To evaluate the predictive clinical and laboratory factors of severe dengue in a cohort of hospitalized children. Methods: This thesis has been formatted in two articles: 1) Spatial distribution and clinical and epidemiological characterization of dengue in the city of Rio de Janeiro; 2) clinical and laboratory signs associated with severe dengue in hospitalized children. Article 1: ecological study based in the Information System for Notifiable the city of Rio de Janeiro (2007-2008). We included all cases of dengue confirmed by clinical and laboratory testing of the residents of the city of Rio de Janeiro. Sociodemographic and clinical variables were described (case classification, hospitalization and evolution) according to age. We used the case of classification criteria of the Ministry of Health 2005 (dengue fever, dengue with complications and dengue hemorrhagic fever - DHF). Spatial autocorrelation of incidence, mortality and mortality was recorded by the indices of Moran and Geary. Article 2: Retrospective cohort of hospitalizations for dengue (18 years) in a unit of reference (2007-2008). Severe dengue was defined by the use of advanced support therapy of life or death. Median differences and ratios were evaluated, respectively, by the Mann-Whitney test and Fisher's exact test ($P < 0.05$). The parameters of accuracy of the signs and symptoms were calculated. Results: Article 1: In 159 887 notifications were 151,527 residents of the city of Rio de Janeiro, 38 808 met the inclusion criteria. Of these, 8897 (22.9%) had complications and 1051 (2.7%) DHF; 16,436 (42.4%) were <18 years and 15,288 (39.4%) were laboratory confirmed. Mortality increased in infants (1.4%) and in cases of DHF (7.7%). Plasma leakage was more common 2-11 years. There was global spatial autocorrelation in mortality and mortality and local autocorrelation for the three indices ($p < 0.05$). Article 2: In 145 patients, 53.1% were female, with a median age of 8.7 years (IQR = 7.2 to 11.5); 15.9% progressed to gravity. The duration of fever in days was lower in the severe group (G: Median Md = 3.0, IQR = 2.0 to 4.5; NG: Md = 4.0, IQR = 3.0-5.0; $p = 0.062$). Lethargy, irritability, bleeding, dyspnea, abnormal pulmonary auscultation, pleural effusion, bloating and swelling were associated with progression to severity ($p < 0.05$). Hematocrit ($p = .008$) and serum albumin ($p < 0.001$) were lower in severe. Lethargy presented Negative Predictive Value (NPV) > 90%,

with Positive Predictive Value (PPV) of 80%. The other variables with p-value <0.05 showed VPN near or $> 90\%$ with low PPV. Conclusion: Although the incidence of DHF was longer in school, infants had higher mortality. Plasma leakage was more frequent in children and preschoolers. Bleeding, drowsiness and irritability at admission were associated with stroke severity and the cavity achieved greater accuracy than hemoconcentration as plasma leakage signal.

Keywords: Severe Dengue; Children; sensitivity and specificity; Lethality; Incidence.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

1. Tabelas, gráficos e figuras da Tese

Tabela 1	Caracterização das epidemias de dengue no Brasil, 2002-2010. Fonte: Programa Nacional de controle do dengue	4
Gráfico 1	Distribuição do número total de casos de dengue de acordo com o mês de aparecimento do primeiro sintoma, Brasil, 2007 à 2012. Fonte: SINAN/MS	5
Tabela 2	Comparativo de casos notificados, da gravidade clínica e óbitos por dengue 2011 e 2012 – Brasil. Fonte: SINAN/MS	6
Figura 1	Sorotipos circulantes de acordo com a unidade federativa-Brasil, maio 2012. Fonte: Opas/MS	7
Tabela 3	Estados brasileiros com maior número de notificações de dengue – 2012- período de janeiro à maio de 2012. Fonte: www.portal.saude.gov.br/arquivos/dengue . Acessado em agosto/2013	8
Figura 2	Curso clínico do dengue. Fonte: World Health Organization, adaptado	12
Figura 3a	Algoritmo do manejo do dengue (classificação). Fonte: Manual de manejo clínico do dengue, MS, 2011	15
Figura 3b	Algoritmo do manejo do dengue (tratamento de acordo com a classificação) Fonte: Manual de manejo clínico do dengue, MS, 2011	16
Figura 4	Classificação revisada da Organização Mundial de Saúde, 2009. Fonte: adaptado de World Health Organization, 2009	17
Figura 5	Áreas programáticas do Município do Rio de Janeiro Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde	19
Tabela 4	Bairros por áreas programáticas (AP) da cidade do Rio de Janeiro Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde	20
Tabela 5	População do Município do Rio por faixa etária, índice de desenvolvimento humano e densidade domiciliar segundo as Áreas Programáticas Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010)	21

2. Tabelas e figuras do artigo 1

Tabela 1	População do Município do Rio de Janeiro por faixa etária e índice de desenvolvimento humano segundo as Áreas Programáticas.	33
Figura 1	Matrizes de vizinhança e geométricas das áreas programáticas do Município do Rio de Janeiro	37
Figura 2	Fluxograma do estudo	37
Tabela 2	Descrição da amostra segundo variáveis demográficas e clínicas, Município do Rio de Janeiro, 2007-2008	38
Tabela 3	Distribuição das variáveis clínicas entre os casos graves (dengue com complicações e febre hemorrágica do dengue) segundo a faixa etária	40
Tabela 4	Distribuição de taxas de incidência, mortalidade e letalidade por dengue (por 100 mil habitantes) segundo a faixa etária, por área programática da cidade do Rio de Janeiro, 2007-2008	42
Figura 3	Mapa da taxa de incidência do dengue (por 100 mil habitantes) segundo a faixa etária, por área programática da cidade do Rio de Janeiro, 2007-2008	43
Figura 4	Mapa da taxa mortalidade do dengue (por 100 mil habitantes) segundo a faixa etária, por área programática da cidade do Rio de Janeiro, 2007-2008	44
Figura 5	Mapa da taxa de letalidade do dengue (por 100 mil habitantes) segundo a faixa etária, por área programática da cidade do Rio de Janeiro, 2007-2008	45

3. Tabelas e figuras do artigo 2

Figura 1	Fluxograma do estudo	67
Tabela 1	História clínica das crianças hospitalizadas por dengue grave, 2007-2008.	68
Tabela 2	Dengue grave – 1º exame clínico, 2007-2008	69
Tabela 3	Mediana e interquartil do 1º exame laboratorial no dengue grave	70
Tabela 4	Acurácia dos sinais e sintomas clínicos relatados na anamnese no dengue grave, 2007-2008	71
Tabela 5	Acurácia dos sinais e sintomas clínicos identificados no 1º exame físico do dengue grave, 2007-2008	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
AP	Área Programática
AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DENCO	<i>Dengue Control Study</i>
DENV-1, 2 3 e 4	Vírus do Dengue sorotipo 1, 2, 3 e 4
ELISA	<i>Capture Enzyme Linked Immunsorbent Assay</i>
E	Especificidade
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FD	Febre do Dengue
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
FIN	Ficha Individual de Notificação
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
IIQ	Intervalo Interquartil
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Md	Mediana
MRJ	Município do Rio de Janeiro
MS	Ministério da Saúde, Brasil
NS1	<i>Non Structural Protein 1</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistêmica

RVP	Razão de Verossimilhança Positiva
RVN	Razão de Verossimilhança Negativa
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction</i>
RJ	Rio de Janeiro
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCD	Síndrome do Choque do Dengue
S	Sensibilidade
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SESDEC	Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil
SIH-SUS	Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Aspectos Epidemiológicos.....	1
1.1.1	O dengue no mundo.....	1
1.1.2	O dengue no Brasil.....	3
1.2	Patogênese	8
1.3	Aspectos Clínicos e Classificação	9
1.4	Vigilância epidemiológica do dengue no Brasil.....	18
1.5	Situação atual e Perspectivas	22
2	JUSTIFICATIVA.....	24
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	Geral.....	25
3.2	Específicos.....	25
4	MÉTODOS, ASPECTOS ÉTICOS E RESULTADOS	26
5	ARTIGOS.....	27
5.1	Artigo 1: Pone S., Hökerberg, Y. H. M., Oliveira R. C. V., Nicolai, C. C. de A.; Ferrari R., Brasil P. Distribuição espacial e caracterização clínico-epidemiológica do dengue em crianças e adolescentes no município do Rio de Janeiro, 2007-2008. Manuscrito em fase de revisão e tradução para submissão a revista Plos Neglected Tropical Diseases.	27
5.2	Artigo 2: Clinical and Laboratory Signs Associated with Severe Dengue in Hospitalized Children in Rio de Janeiro, Brazil (submetido em inglês à Archives of Diseases in Childhood)	55
6	COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÃO DA TESE.....	73
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE.....	75
8	ANEXOS	86
8.1	Anexo 1: Ficha de Notificação de Dengue até 2011	86
8.2	Anexo 2: Questionário utilizado como instrumento de coleta de dados.....	88
8.3	Anexo 3: Aprovação no CEP INI (Estudo 1).....	100
8.4	Anexo 4: Aprovação do CEP da SMS/RJ (Estudo 1)	102
8.5	Anexo 5: Aprovação no CEP do INI (Estudo 2)	104
8.6	Anexo 6: Aprovação no CEP do IFF (Estudo 2)	105

1 INTRODUÇÃO

O dengue é uma doença febril aguda causada por um vírus de genoma RNA (Ácido Ribonucleico), do gênero Flavivírus, do qual são reconhecidos quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Atualmente, é a mais importante arbovirose que afeta o ser humano, constituindo-se em sério problema de saúde pública no mundo. Ocorre e dissemina-se especialmente nos países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor (Martinez, 2005). A estimativa do número de pessoas anualmente infectadas pelo vírus dengue em 2013 é três vezes maior do que a estimada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no ano anterior (Mitka, 2013).

A doença possui um espectro variável de manifestações clínicas, sendo sua classificação realizada de acordo com sua gravidade. Os quatro sorotipos podem apresentar uma variabilidade clínica, apresentando-se clinicamente desde assintomático, até formas graves (Sabchareon et al, 2012). A OMS inicialmente estabeleceu uma divisão em febre do dengue (FD) e febre hemorrágica do dengue (FHD), essa última subdividida em quatro estágios de gravidade, onde os estágios III e IV foram definidos como síndrome do choque do dengue (SCD). Essa classificação foi inserida no manual de manejo da dengue, mantendo-se desde 1975 até 1997 (WHO, 1997). Em 2009 um grupo de especialistas revisou e modificou essa classificação, subdividindo em grave ou não grave; dengue não grave podendo ser sem ou com sinais de alarme (WHO, 2009). Essa nova classificação foi resultado do questionamento de um número crescente de clínicos, que tinham grande dificuldade de confirmar na prática clínica diária, a definição de FHD, além de objetivar, simplificar e simultaneamente atentar para o principal fator na patogenia das formas graves da doença, o extravasamento plasmático, e não a hemorragia (Horstick et al, 2012).

1.1 Aspectos Epidemiológicos

1.1.1 O dengue no mundo

Dengue é uma doença endêmica em vários países tropicais e subtropicais com surtos epidêmicos. A expansão mundial do dengue está também ligada à sensibilidade do seu principal vetor, o *Aedes aegypti*, às mudanças de temperatura. Há um segundo vetor possível,

o *Aedes albopictus*, cuja tolerância ao clima é maior, sendo esse o responsável por casos de dengue autóctones na Europa (WHO, 2009). Nos últimos cinquenta anos a incidência mundial do dengue aumentou cerca de trinta vezes. Esse aumento se deu principalmente em lactentes (Elling et al, 2013). Estima-se atualmente 390 milhões de casos de dengue/ ano no mundo com a Índia apresentando o maior número de mortes (Bhaumik, 2013).

Existem divergências quanto às primeiras epidemias. Alguns autores consideram que essas ocorreram na ilha de Java, em 1779, e na Filadélfia, Estados Unidos, em 1800. Segundo Pons, a primeira epidemia foi na Europa, em Cádiz e Sevilha (Pons, 1960). A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) relata a primeira epidemia do continente americano no Peru, e sucessivos surtos no Caribe, Estados Unidos, Colômbia e Venezuela (MS, 2013). A partir do século XIX ocorreram grandes epidemias da doença (Cantelar, 1983).

Após a Segunda Guerra Mundial ocorreram as primeiras epidemias de dengue hemorrágico em diversos países do Sudeste Asiático (Halstead, 1966). Estes países passaram por epidemias recorrentes, cuja sazonalidade está relacionada à época das chuvas, e que acometem crianças, predominantemente (Halstead, 1982). Atualmente, há relatos de alguns países, como o Vietnã, por exemplo, onde se observa um aumento do número de casos em adultos jovens, com necessidade de hospitalização (Dinh The et al, 2012).

Na América tropical, a doença tem se mantido endêmica desde 1969 (Mas Lago, 1983). A primeira epidemia de dengue hemorrágico nas Américas ocorreu em Cuba em 1981 (CDC, 1981), causada pelo sorotipo DENV-2. No total, foram notificados 3.444.203 casos, com taxa de hospitalização de 33,7%. Destes, 8,8% foram considerados graves, incluindo adultos e crianças. Esta percentagem foi muito superior quando a análise se restringiu aos menores de 15 anos. De um total de 158 óbitos, 60,3% ocorreram em menores de 15 anos, cuja idade modal foi de 4 anos (Gusmán et al, 1984). Em 1989, o DEN-2 causou uma epidemia na Venezuela e acredita-se que esta foi a porta de entrada para o sorotipo no Brasil.

A incidência do dengue está aumentando no mundo nas últimas décadas. Em 2012, a OMS estimava que 2,5 bilhões de pessoas estivessem sob o risco de contrair a doença, 50 a 100 milhões de pessoas seriam infectadas por ano no mundo; 500.000 pessoas necessitariam de hospitalização e aproximadamente 2,5% dessas iriam a óbito (WHO, 2012). Em 2013, a estimativa de infectados aumentou para 390 milhões por ano, dos quais 96 milhões apresentariam sintomas (Bhatt et al, 2013).

O dengue é uma doença endêmica em mais de 100 países na África, Américas, leste do Mediterrâneo, sudeste da Ásia e oeste do Pacífico. As Américas contribuem com 14% dos casos, 50% dos quais, aproximadamente, residentes no Brasil e México (Bhatt et al, 2013).

1.1.2 O dengue no Brasil

A primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente no Brasil ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista (Roraima), no norte do país, associado aos sorotipos DENV-1 e DENV-4 (Osana et al, 1983). Em 1986 ocorreram epidemias atingindo o Rio de Janeiro, quando houve a introdução do sorotipo DENV-1 nesse estado, e algumas capitais do nordeste. (Schatzmayr, Nogueira e Travassos da Rosa, 1986). Desde então, o dengue vem ocorrendo no Brasil de forma continuada, intercalando-se com ocorrência de epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes e/ou alteração do sorotipo circulante. Em abril de 1990, além da circulação do sorotipo DENV-1, foi isolado o sorotipo DENV-2, cuja circulação foi confirmada com a ocorrência de casos de dengue hemorrágico no mês de novembro, caracterizando uma nova epidemia (Oliveira, 1998). Entre os anos de 1990 e 2000 várias epidemias foram registradas, sobretudo nos grandes centros urbanos, principalmente das regiões sudeste e nordeste. O aumento do dengue no Brasil levou à criação de uma Rede Nacional de Diagnóstico de Dengue em 1996 (Schatzmayr et al, 1986), tendo como objetivo monitorar a transmissão, distribuição geográfica e sorotipos circulantes. Essa função é mantida em nível regional no estado do Rio de Janeiro pelo Laboratório de Flavivírus da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). O DENV-3, sorotipo considerado mais virulento, foi isolado pela primeira vez no estado do Rio de Janeiro em dezembro de 2000 (Nogueira et al, 2001), e foi responsável por uma grande epidemia com 288.245 casos notificados, dos quais 150.321 ocorreram no município do Rio de Janeiro (SESDEC, 2008). Este sorotipo permaneceu predominante até o final de 2007, quando o DENV-2 foi reintroduzido. De janeiro a maio de 2008 foram notificados 80.404 casos de suspeita de dengue, com 109 óbitos, sendo 37 por febre hemorrágica do dengue (FHD), 20 por síndrome do choque do dengue (SCD) e 52 por dengue com complicações, com 42% dos óbitos na faixa até 15 anos.

No Brasil, tanto a FD quanto a FHD acometeram mais a população adulta, desde a introdução do vírus, diferentemente do que se observa no sudeste da Ásia, com predomínio de casos em crianças e onde o dengue aparece entre as dez causas mais importantes de internação e morte (Halstead et al, 2002). Esse perfil encontrado no Brasil também pode ser evidenciado em outros países da América Latina. Um estudo na Nicarágua demonstrou diferenças em relação ao perfil de gravidade de acordo com a faixa etária. Neste, o risco de apresentar as formas clínicas mais graves do dengue, como a febre hemorrágica e o choque, foi maior entre os lactentes e crianças, quando comparadas com adultos (Hammond et al, 2005).

No Brasil, a partir de 2006 alguns estados apresentaram a recirculação do sorotipo DEN-2 após alguns anos de predomínio do sorotipo DEN-3. Esse cenário propiciou um aumento importante dos casos de FHD em menores de 15 anos (Teixeira et al, 2009). Segundo a OMS (WHO, 2012), o Brasil contribuiu com aproximadamente 60% de todos os casos registrados no período entre 2000 e 2008. Segundo o Ministério da Saúde (MS) em 2008 a epidemia foi caracterizada por um padrão de migração de gravidade para as crianças, que representaram mais de 50% dos pacientes internados nos municípios de maior contingente populacional (SVS/MS, 2011). A tabela 1 relaciona as epidemias ocorridas no Brasil no período de 2002 a 2010 e suas principais características.

Tabela 1 – Caracterização das epidemias de dengue no Brasil, 2002 a 2010.

Ano	Taxa de Incidência (100.000 hab)	Estados acometidos (% do total de casos)	Principal característica	Sorotipo predominante
2002	401,4	RJ (35,6%) PE (14,2%) BA (11,0%)	Aumento do número de casos graves	DENV-3
2008	334,7	RJ (37,2%)	Aumento do número e gravidade dos casos em crianças	DENV-2
2010	530,0	MG (21,1%) SP (20,6%) GO (10,3%)	Mortes tardias com comorbidades	DENV-1

Fonte: Programa Nacional de Controle da Dengue, 2013

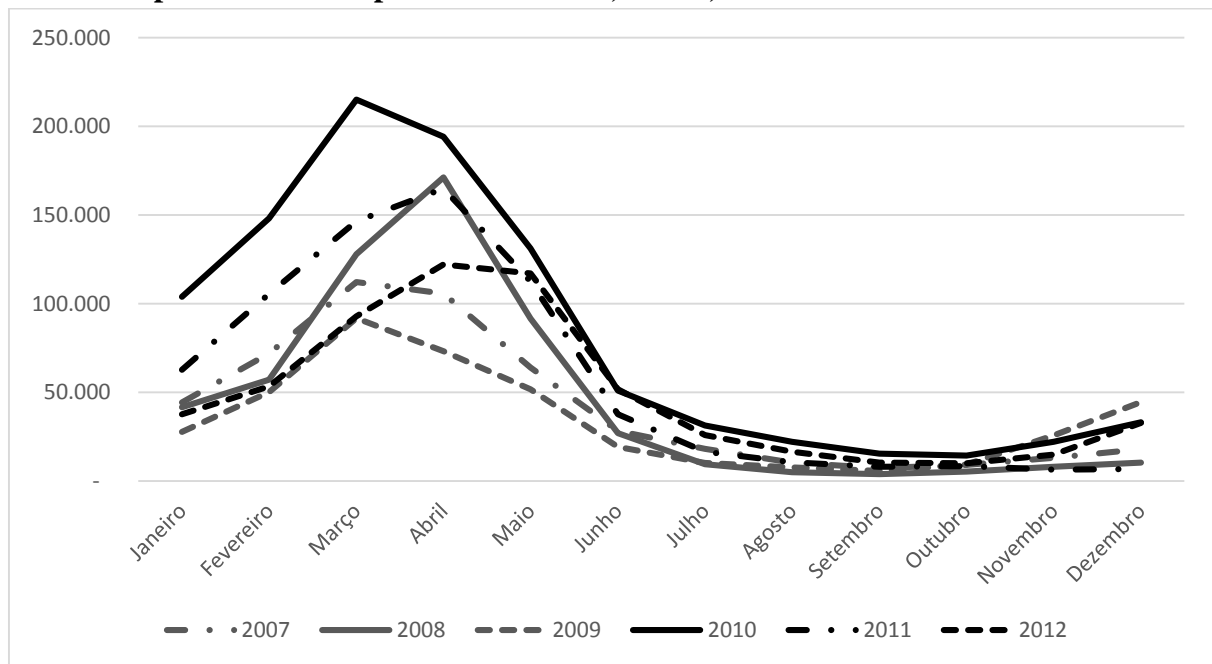
1.1.2.1 Monitoramento e Políticas Públicas

No Brasil, as ações relativas ao monitoramento e controle do dengue e outras doenças transmissíveis de relevância nacional, como tuberculose, malária e febre amarela, por exemplo, são realizadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). O Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) é um sistema informatizado gerenciado pelo MS, alimentado a partir de informações coletadas pelas unidades de saúde e

transferidas para o nível municipal, estadual e federal. Atua compilando as fichas de notificação e de investigação epidemiológica dos agravos incluídos na lista nacional de doenças de notificação compulsória. A utilização desses dados permite um diagnóstico dinâmico da situação clínico epidemiológica, além de sua estratificação por região (Boletim epidemiológico - dengue). A notificação é feita através da ficha individual de notificação (FIN). A FIN utilizada até 2010 e vigente durante a epidemia de 2007-2008 está apresentada no anexo 1. Esta ficha é atualizada periodicamente.

O SINAN registrou uma diminuição global no número total de casos em 2012 em relação a 2011 e 2010, porém com um total ainda acima do que foi observado em 2009, ano com menor registro de casos neste período (Gráfico 1). No mesmo período, observou-se uma mudança quanto à sazonalidade na ocorrência de casos, provavelmente relacionada às variações climáticas.

Gráfico 1: Distribuição do número total de casos de dengue de acordo com o mês de aparecimento do primeiro sintoma, Brasil, 2007 a 2012.



Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação - SINAN/ Ministério da Saúde.

Comparando o ano de 2012 com o de 2011 tivemos uma diminuição do número total de casos e também dos casos graves e óbitos por dengue, como demonstrado na tabela 2.

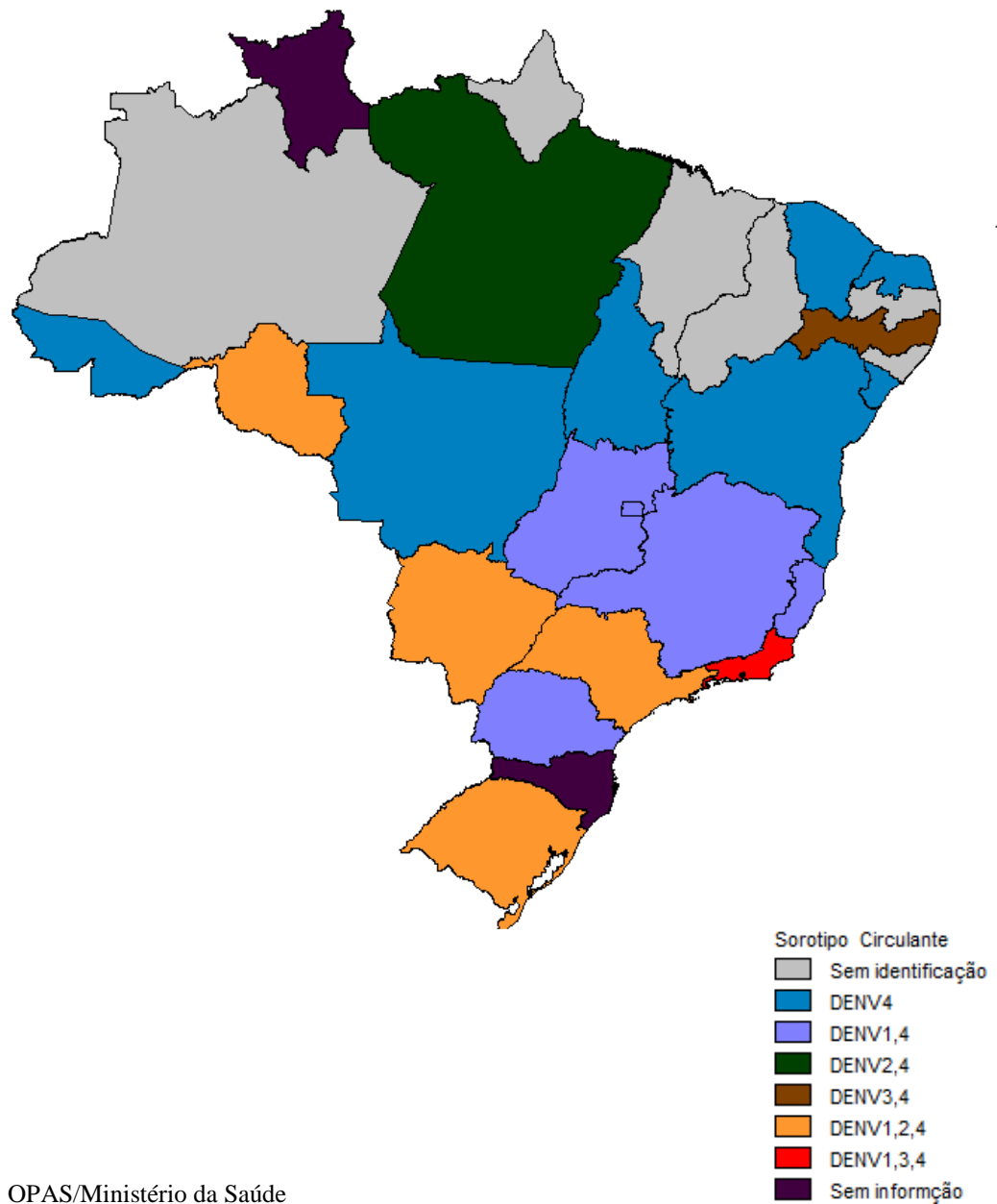
Tabela 2: Distribuição dos casos notificados, taxa de incidência, casos graves e óbitos por dengue, Brasil, 2011-2012.

ANO	Casos Notificados	Incidência (nº de casos /100.000hab)	Casos Graves	Óbitos
2011	507.798	266.2	1481	110
2012	286.011	149.9	204	13

Fonte: www.portalsaude.saude.gov.br/SINAN, acesso em 30 de setembro de 2013

Em 2012, na maioria dos estados brasileiros circulavam pelo menos dois sorotipos virais (figura 1).

Figura 1: Sorotipos circulantes nas unidades da federação, Brasil, maio de 2012.



Fonte: OPAS/Ministério da Saúde

Os estados brasileiros com maior número de casos em 2012 estavam na região sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais) e nordeste (Bahia, Pernambuco e Ceará) (tabela 3).

Tabela 3: Estados brasileiros com maior nº de notificações de dengue - período de janeiro a maio de 2012

Unidade federativa	Nº de Notificações	Taxa de Incidência (por 100.000 habitantes)
Rio de Janeiro	80.160	501,3
Bahia	28.154	200,9
Pernambuco	27.393	311,4
São Paulo	19.670	47,7
Ceará	17.205	203,6
Minas Gerais	14.006	71,5
Mato Grosso	13.802	454,7
Tocantins	11.589	837,7
Pará	11.223	148,0
Rio Grande do Norte	10.286	324,7

Fonte: Brasil (2012) www.portal.saude.gov.br/arquivos/dengue. Acesso em 24 de agosto de 2013.

O estado do Rio de Janeiro apresentou o maior número de notificações (tabela 3). Até a 19ª semana epidemiológica de 2012 (de 1º de janeiro a 12 de maio de 2012) 90.921 casos (incidência acumulada de 564,3 casos/100mil habitantes) foram notificados. Houve uma redução quando comparado ao ano de 2011, porém mantendo casos acima do limite máximo esperado. Destaca-se a presença do sorotipo DENV-4, detectado em 2011 e circulando de forma predominante em 2012 (Figura 1) e com elevada concentração de casos na capital. No mesmo período do ano de 2013 (de 1º de janeiro até 25 de maio), foram notificados 178.765 casos suspeitos de dengue, com 28 óbitos (SES, 2013).

1.2 Patogênese

Após penetrar no ser humano através da picada do mosquito infectado, o vírus infecta inicialmente os macrófagos e as células dendríticas. Posteriormente replica-se no linfonodo regional, de onde se dissemina por via sanguínea e linfática, levando às manifestações clínicas. A formação de anticorpos é soro específica e esses permanecem circulantes por toda

a vida (Elling et al, 2013). A possibilidade de nova infecção por outro sorotipo levaria a uma reação cruzada não neutralizadora, produzindo imunocomplexos circulantes e estimulando uma reação imune exacerbada (Alvarez et al, 2006). Essa teoria não explica alguns casos que evoluem com as formas graves da doença na primeira infecção pelo vírus dengue (Anuradha et al, 1998). Além desse fato, não são todos os casos de infecção sequencial que evoluem para as formas graves. A similaridade existente entre proteínas virais e humanas também é implicada para explicar uma resposta imune exacerbada (Lin et al, 2003). A apresentação clínica também é influenciada por fatores intrínsecos como a etnia e a faixa etária. Um estudo cubano mostrou que indivíduos da raça negra tem menor risco de evoluir com FHD e SCD em relação a raça caucasiana (Sierra, Kouri e Guzman, 2007). Os lactentes evoluem mais frequentemente para as formas graves (Jain e Chaturvedi, 2010), enquanto os menores de 13 anos podem apresentar com menor frequência os sintomas típicos do dengue sem complicações (González, Martínez e VÍllar, 2008).

Outras hipóteses são pesquisadas, com evidências variando de acordo com os estudos. A capacidade de virulência de cada sorotipo é uma dessas, porém a infecção por qualquer um dos quatro sorotipos pode evoluir ou não com gravidade (Hadinegoro, 2012). A explicação para o fato, que poderia corroborar com a teoria da capacidade de agressão específica dos sorotipos seria a mudança genética que esses podem sofrer, tornando mais agressivo o quadro clínico na sequência de uma epidemia por um mesmo sorotipo (Rodriguez-Roche et al, 2011). Em suma, o dengue está associado a um espectro variável de síndromes e controvérsias, algumas empiricamente resolvidas enquanto outras necessitam de mais estudos (Halstead, 2012).

1.3 Aspectos Clínicos e Classificação

A infecção pelo vírus dengue apresenta um espectro clínico variado, desde formas assintomáticas a quadros graves com hemorragia e choque, podendo evoluir para óbito. O mundo, atualmente, convive com a probabilidade de uma pandemia de dengue, e mais de 1000 novas publicações estudando essa doença são lançadas anualmente.

O diagnóstico de dengue é essencialmente clínico, mas a confirmação laboratorial é necessária devido à baixa especificidade do diagnóstico clínico (Balasubramanion, Ramachandran, Amperayani, 2012). A OMS define como caso provável de dengue a

presença de febre com duração máxima de sete dias associada a pelo menos dois dos sintomas, cefaleia, dor retro-orbitária, exantema, prostração, mialgia e artralgia (OMS,1997). Entretanto, um estudo realizado durante a epidemia de 2001-2002 no Rio de Janeiro (RJ) em adultos, demonstrou um modelo com maior acurácia do que os critérios da OMS para o diagnóstico provável de dengue. Nesse, a hiperemia conjuntival e o rash pruriginoso foram preditores de dengue (Passos et al, 2008). Outro estudo, em maiores de 12 anos realizado no RJ no período de 2005 -2008, também construiu um modelo preditivo para o diagnóstico precoce de dengue com maior acurácia do que os critérios da OMS (Daumas et al, 2013). Em crianças, um estudo na Nicarágua revelou que 25% das crianças com o diagnóstico laboratorial confirmado de dengue, não preencheram os critérios da OMS para caso suspeito (Biswass et al, 2013). Além do questionamento que os critérios da OMS possam não ser suficientes para o diagnóstico de dengue, esses não são específicos para esta doença. Outras doenças febris agudas de etiologia viral podem apresentar alguns dos sintomas listados como critério diagnóstico do dengue. Um estudo realizado em um hospital terciário mostrou que 48% dos casos confirmados laboratorialmente como dengue, apresentavam critérios clínicos compatíveis com a síndrome gripal causada pelo vírus influenza e não os critérios que definem o dengue (Lorenzi, 2013).

Os quatro sorotipos podem causar um espectro clínico variável, entretanto, em algumas populações, observaram-se características clínicas diferentes específicas a cada um desses. O sorotipo DENV-3 apresentou maior prevalência de manifestações musculoesqueléticas e gastrointestinais, enquanto no sorotipo DENV-4, as manifestações respiratórias e cutâneas foram mais prevalentes (Halsey et al, 2012). Essa variabilidade e inespecificidade de sinais e sintomas são ainda mais evidentes em crianças. Grupos de especialistas sugerem que dengue é uma mesma doença com diferentes apresentações clínicas e que os pacientes infectados tem uma gradação que varia desde assintomáticos até as formas graves (Hadinegoro,2012).

O período de incubação varia de dois a quinze dias, sendo, em geral de quatro a sete dias. O dengue possui uma apresentação clínica que pode variar com a idade do paciente. Os lactentes e pré-escolares apresentam frequentemente uma doença febril indiferenciada. Coriza, náusea, vômito, exantema, petéquias e outras manifestações hemorrágicas são mais frequentes nessa faixa etária (Witayathawornwong, 2005). Escolares e crianças maiores apresentam clínica com manifestações moderadas, enquanto os adultos tem quadro clínico clássico mais característico, caracterizado pela febre elevada e de início abrupto, podendo ser bifásica, acompanhada de cefaleia e dor retro-orbitária, mialgias e artralgias, sintomatologia

descrita em aproximadamente 70% dos casos (Silva, 1992). Porém, mesmo em adultos há dificuldade na validação do diagnóstico clínico (Passos et al, 2008). Linfadenopatia e exantema generalizado são manifestações comuns, esta última podendo estar presente em até 100% (Seijo, Cernigoj e Deodato, 2001). Os sintomas gastrointestinais incluem vômitos e dor abdominal. A doença dura em média três dias, podendo por vezes se estender por até dez dias. Podem ocorrer manifestações hemorrágicas, sob a forma de epistaxe, gengivorragia, hematêmese, hemoptise e hematúria (Fagbami et al.1995).

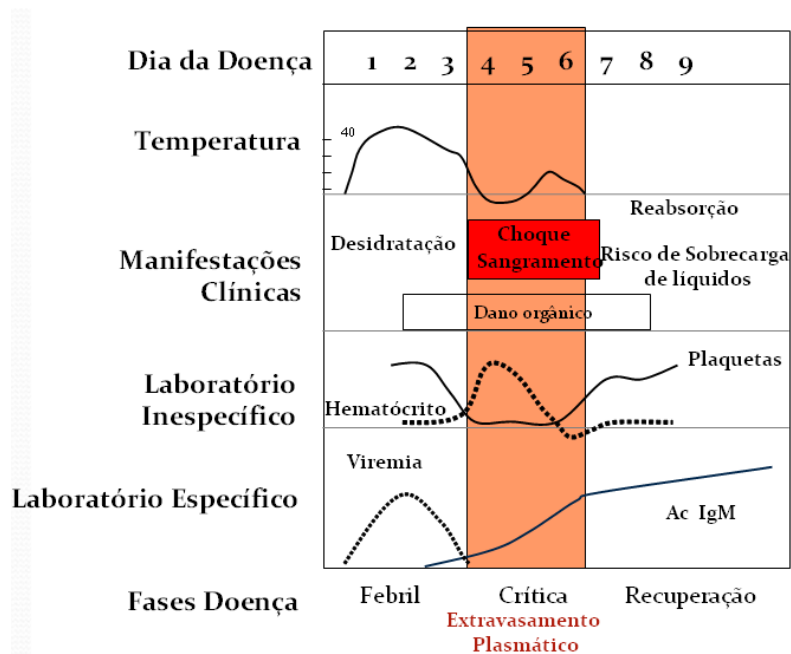
Os cientistas e clínicos tem necessidade de entender e explicar porque algumas pessoas manifestam as formas graves da doença, a FHD e a SCD (Halstead, 2012). Atualmente não dispomos de um método eficaz e precoce de detectar a gravidade da doença. Nesse momento os sinais de alarme propostos pela OMS são importantes para auxiliar nesse diagnóstico, evitando hospitalizações desnecessárias e reduzindo a letalidade. São considerados sinais de alarme pela OMS:

- Dor abdominal;
- Vômitos persistentes;
- Edema;
- Sangramento mucoso;
- Letargia, irritabilidade;
- Hepatomegalia maior do que 2 cm;
- Laboratório: aumento de hematócrito simultâneo à diminuição da contagem de plaquetas.

Estudos testam a possibilidade de detecção precoce das formas graves de acordo com a história clínica, o exame físico e os exames laboratoriais. Na Tailândia, um estudo listou sangramentos, infecção sequencial por sorotipos diferentes e hemoconcentração como fatores preditivos de gravidade na população de crianças estudadas. Outro, na Índia, correlacionou a presença de sangramento espontâneo, hepatomegalia e sinais de extravasamento plasmático, como ascite e derrame pleural, sendo sinais preditores de choque em menores de 18 anos (Gupta et al, 2011). Os menores de 15 anos são mais frequentemente afetados pelas formas graves do dengue. Na FHD/SCD, o extravasamento de plasma é a característica mais marcante, levando à depleção de volume intravascular e derrames serosos. O período mais crítico ocorre quando a febre regride, quando se instala então a resposta inflamatória com lesão do endotélio capilar, podendo evoluir com hipotensão e choque (Thein et al,1997; Halstead, 2002). A lesão do endotélio capilar com consequente extravasamento de líquido

intravascular é o marcador mais importante na evolução para as formas graves, principalmente em crianças (Elling et al, 2013). As crianças possuem intrinsecamente uma maior permeabilidade na microcirculação, aumentando o risco de choque. Além dessa peculiaridade, a evolução da fase aguda para a fase crítica nesses pacientes costuma ser mais rápida que nos adultos e, algumas vezes, sem manifestações hemorrágicas (Simmons et al, 2012). Há diferença na evolução mesmo entre a faixa etária pediátrica. Os lactentes tem risco ainda maior de evoluir para as formas graves, com evolução para choque, e as manifestações clínicas dessas formas estão mais associadas a óbito (Jain e Chatuverdi, 2010). Devido a essa peculiaridade, os lactentes devem ser monitorados constantemente para detecção precoce de sinais preditores do pior prognóstico, como choque e óbito (Gibson et al, 2013). A figura 2 resume as fases clínicas do dengue.

Figura 2: Curso clínico do dengue



Fonte: Traduzido de WHO (2009)

A classificação em FD e FHD foi questionada quanto à sua sensibilidade e especificidade em detectar as formas graves (Grupta et al, 2010; Srikiatkachorn, 2010). Dificuldades em aplicar os critérios para FHD na prática clínica, associadas ao aumento do número de casos graves corroboraram com a necessidade de considerar-se uma nova classificação (Deen et al, 2006). Entretanto, a classificação em FD e FHD continuou sendo

amplamente utilizada (OMS, 2009) pela vigilância epidemiológica para o monitoramento retrospectivo dos casos.

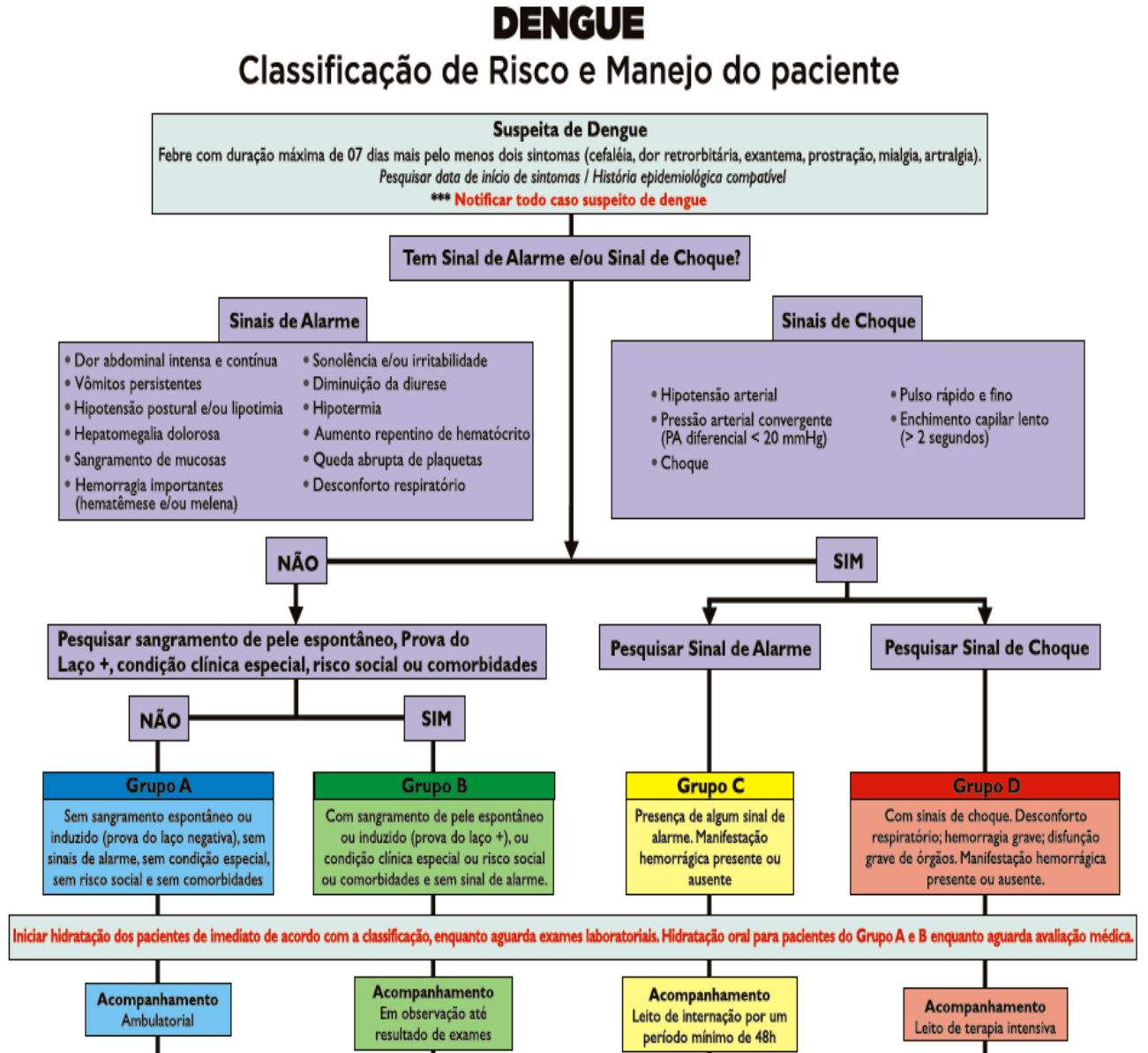
Um consenso com a participação de especialistas da América Latina (Havana, Cuba, 2007), do sudeste da Ásia (Kuala Lumpur, Malásia, 2007) e da OMS (2008) sustentou que uma classificação em níveis de gravidade seja útil para a tomada de decisões quanto ao tratamento na prática clínica e também como uma sistematização internacional de vigilância em estudos na área. Na sequência desta premissa, foi criado o *Dengue Control Study* – DENCO, que reuniu um grupo de especialistas da Europa, da Ásia, da América Latina e da OMS com o objetivo de propor ações conjuntas para o manejo clínico, diagnóstico, classificação, além de medidas de controle do vetor (WHO, 2009). Um amplo estudo multicêntrico, incluindo a análise comparativa dos protocolos clínicos de 13 países, iniciado em 2009, demonstrou a necessidade de padronização, principalmente da classificação das formas clínicas. Estudos na Indonésia e Nicarágua comparando as duas classificações concluíram que a nova classificação é melhor para a detecção das formas graves. A classificação revisada é mais sensível (92%) em relação à de 1997 (39%) para a identificação dos casos graves. Além de, na prática clínica, a classificação revisada ser de aplicação mais fácil, permitindo seu uso no momento do atendimento e não retrospectivamente como na anterior. Uma questão importante consiste no fato das especificidades das duas classificações se assemelharem, 75,5% e 78,5% respectivamente, deixando clara a necessidade de maior entendimento da doença na busca de classificações que possibilitem orientar manuais de manejo clínico que evitem internações desnecessárias e, principalmente óbitos evitáveis (Basuki et al, 2010; Narvaez et al, 2011; Barniol et al, 2011). Na sequência, o objetivo principal foi propor uma nova classificação para o dengue. No entanto, esse estudo permitiu a validação empírica de alguns sinais de alarme importantes associados ao risco de desenvolver dengue grave, que correspondem a 5% das internações hospitalares por dengue (Alexander et al, 2011). Os sinais de alarme tem como objetivo identificar precocemente os indivíduos que evoluam para as formas graves da doença. Esses refletem clinicamente o dano endotelial com extravasamento plasmático. Então, a identificação dos sinais de alarme para prever a gravidade do dengue, especialmente o quadro de choque do dengue foi incluída como objetivo secundário do estudo.

Nas crianças, os sinais e sintomas são ainda mais inespecíficos do que nos adultos (González, Martínez, Villar, 2008). Um estudo analisou a utilização dos fatores preditivos, os sinais de alarme para o diagnóstico de dengue, e principalmente, para a evolução para as formas graves em países da Ásia e América Latina de acordo com a classificação da OMS

2009. Nesse somente o Brasil incluiu todos os sinais de alarme em seu manual de manejo clínico da dengue, acrescentando a esta lista hepatomegalia dolorosa (Santamaria et al, 2009). Dor abdominal e letargia estiveram independentemente associados ao dengue grave em crianças com idade entre quatro meses e 15 anos internadas em um hospital terciário durante a epidemia de 2007-2008, na cidade do Rio de Janeiro (Giraldo et al, 2011). Outro estudo realizado nesta mesma cidade, com 5686 indivíduos, comparou as apresentações clínicas entre adultos e crianças com dengue confirmada laboratorialmente (Souza et al, 2013). Neste estudo, mialgia, dor retro-orbitária e náuseas foram mais frequentes em adultos, enquanto vômitos e *rash* cutâneo foram mais comuns em crianças, resultados consistentes com outros estudos realizados anteriormente (Dinh et al, 2012).

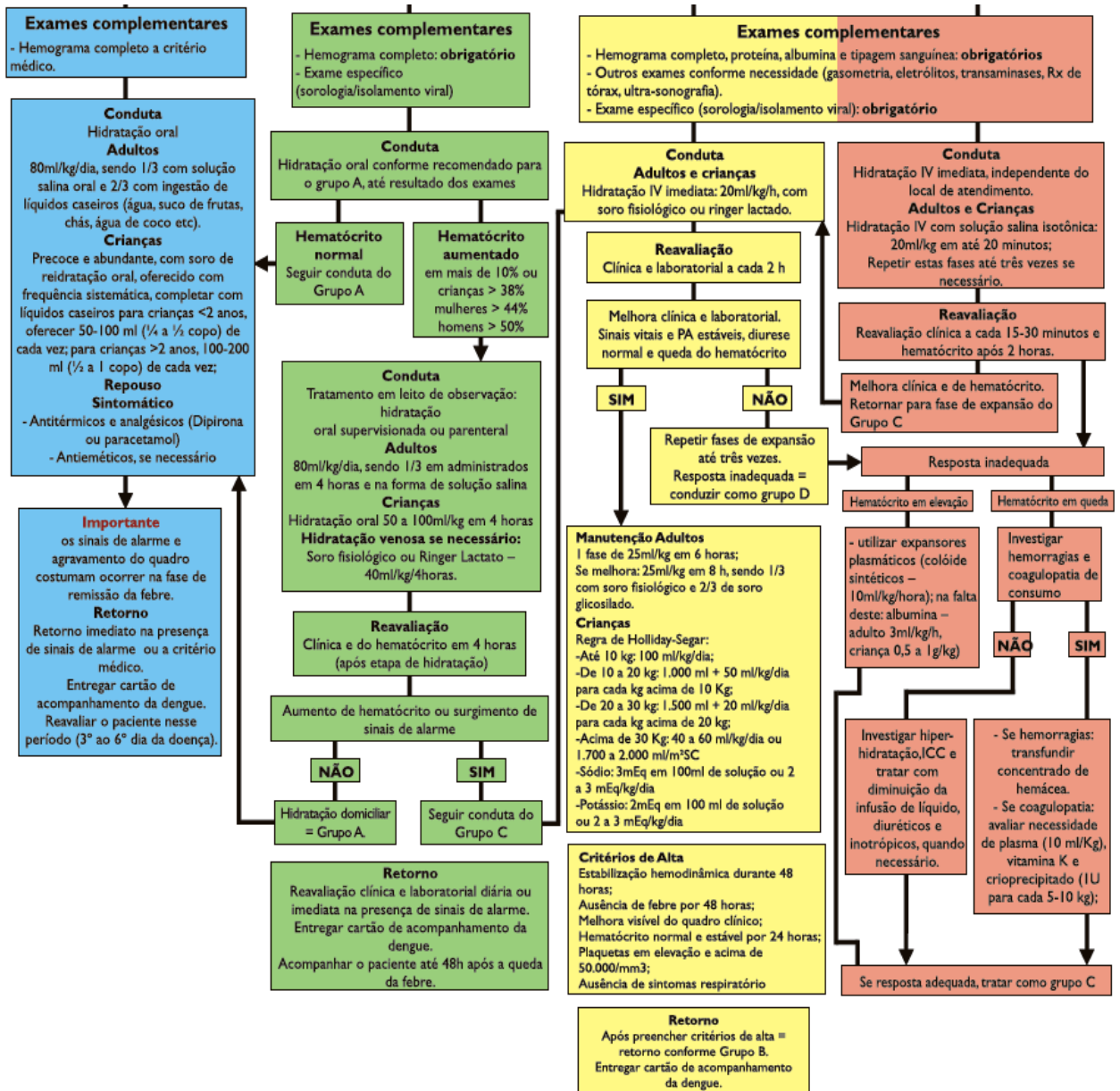
No Brasil utilizava-se para fins de vigilância epidemiológica a classificação da OMS de 1997 acrescida de uma categoria denominada ‘dengue com complicações’ para os casos que não preenchiam todos os critérios para FHD/SCD. A partir de fevereiro de 2014, a classificação da OMS de 2009 foi incluída mesmo para fins epidemiológicos, sendo realizada exclusivamente *online* no SINAN-net. Nos municípios onde as notificações não são *online* os dois sistemas ainda podem coexistir (SINANOnline, 2014). No manejo clínico, entretanto, já se utiliza desde 2005 uma classificação em níveis de gravidade, semelhante a proposta pela OMS em 2009, que considera choque e hemorragias importantes no direcionamento para a abordagem diagnóstica e terapêutica. A classificação brasileira para o manejo clínico dos casos propôs quatro níveis de gravidade que, uma vez estabelecida, orienta as intervenções propostas para cada nível. Assim, os níveis A e B corresponderiam aos indivíduos sem sinais de alerta ou choque e C e D correspondem ao dengue com sinais de alerta e dengue grave respectivamente. Esse último grupo, considerando choque e/ou sangramento importante (digestivo ou pulmonar), e/ou prejuízo orgânico grave (MS, 2005). As figuras 3a e 3b mostram o algoritmo do manejo do dengue. A figura 3a mostra um recorte até a classificação em A, B, C e D, e a figura 3b o manejo clínico de acordo com a classificação.

Figura 3a: Algoritmo do manejo da dengue (classificação)



Fonte: Manual de manejo clínico da dengue, MS, 2011

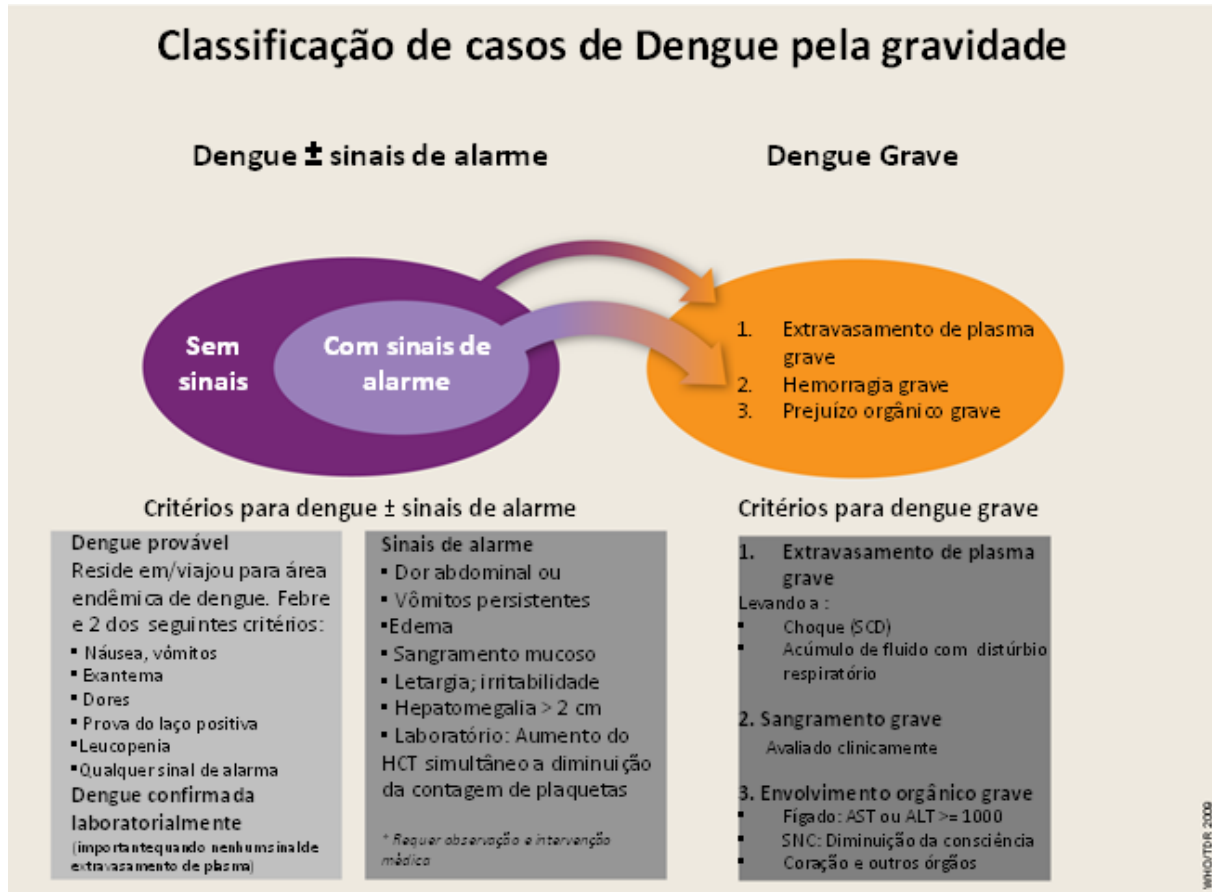
Figura 3b: Algoritmo do manejo da dengue (tratamento de acordo com a classificação)



Fonte: Manual de manejo clínico da dengue, MS, 2011

A figura 4 resume a classificação revisada da OMS/2009.

Figura 4: Classificação revisada da OMS/2009



Fonte: Traduzido de WHO, 2009

Ao contrário da antiga classificação, que se baseava em parâmetros decorrentes de resultados de exames laboratoriais por vezes difíceis de serem estabelecidos, como por exemplo, os critérios para definição de extravasamento plasmático, a classificação atualmente proposta pela Organização Mundial da Saúde permite acompanhar a evolução dos casos de dengue de forma dinâmica (OMS, 2009). Esta nova classificação se baseia em critérios de gravidade clínica dos casos de dengue, entendendo a enfermidade como um evento dinâmico e sistêmico e, por isso mesmo, facilitando a abordagem dos casos e consequente abordagem clínica dos mesmos. A classificação proposta tem dois tipos de casos: dengue e dengue grave (OMS, 2009), que podem ser desdobrados em três: 1) dengue sem sinais de alarme, 2) dengue com sinais de alarme e 3) dengue grave. Essa nova classificação vem sendo submetida a estudos visando à sua validação nos mais variados cenários, uma vez que da sua aplicação derivaram novos protocolos de abordagem clínica e de monitoramento e controle da doença, fato que pode interferir diretamente na letalidade.

O Brasil manteve a classificação em quatro níveis, A, B, C e D e não em três como a OMS. A justificativa é que não há evidência científica que suporte a hipótese de que esse estadiamento possa determinar um desfecho clínico desfavorável no manejo do paciente com dengue (MS, 2011). Um estudo sobre os óbitos por dengue feito pelo Ministério da Saúde demonstrou que a condução clínica sem considerar corretamente o preconizado no manual de diretrizes, como por exemplo o não reconhecimento dos sinais de alarme parece ser determinante. (MS, 2011). Um estudo em Porto Rico corrobora com o brasileiro, revelando que dos 11 casos de óbito por dengue, confirmados laboratorialmente, nenhum havia sido conduzido de acordo com o guia de manejo clínico da OMS (Tomashek et al, 2012). No entanto, o uso dos sinais de alerta como preditores de gravidade está preconizado no Brasil para o manejo clínico dos casos, em consonância com o preconizado pela OMS.

1.4 Vigilância epidemiológica do dengue no Brasil

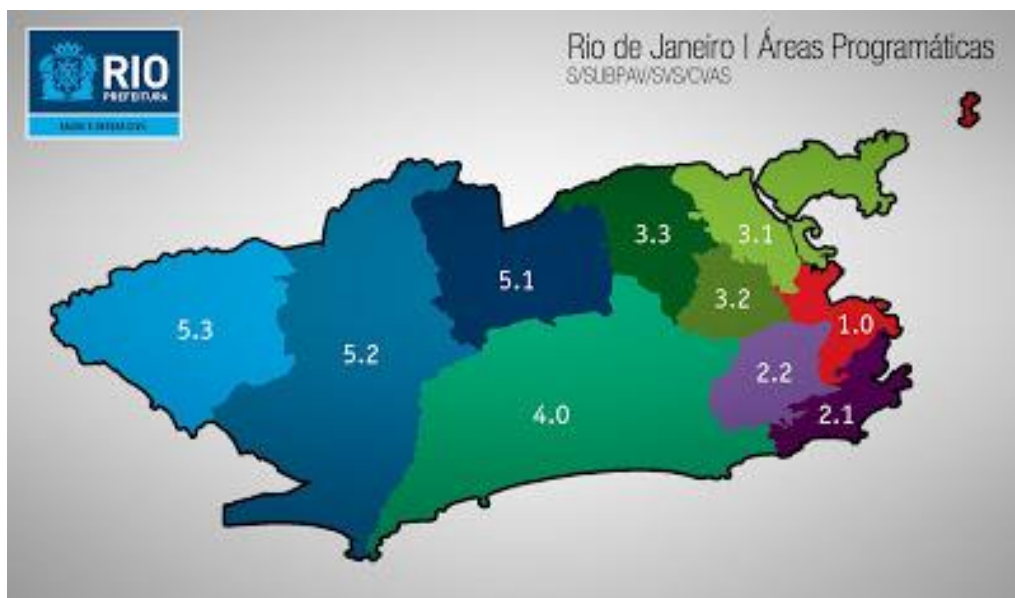
No Brasil o dengue é uma doença de notificação compulsória, e, portanto a vigilância epidemiológica deve ser informada de todos os casos suspeitos e confirmados atendidos em qualquer instituição pública ou privada de todos os níveis de atenção em saúde (MS, 2006a e 2006b). A vigilância deve ter agilidade suficiente para a detecção precoce de epidemias e da gravidade clínica na tentativa de diminuir a letalidade da doença. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) consolida os dados coletados através da Ficha Individual de Notificação (FIN). A que estava vigente à época do nosso estudo consta no anexo 1. Além do SINAN existem mais duas fontes oficiais de investigação de casos e óbitos por dengue; o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). Os casos e óbitos que preencham critério para dengue e que não tenham sido oficialmente notificados, também são investigados pelo Programa Nacional de Controle do Dengue (Moraes e Duarte, 2009).

A vigilância ocorre de forma descentralizada em todos os municípios do país. Para fins de vigilância epidemiológica, até 2013, a classificação utilizada pelo SINAN foi semelhante a da OMS de 1997, acrescida de uma categoria adicional, denominada “dengue com complicações”, além da FD e FHD (MS, 2005 e 2009). Em 2014 houve um acréscimo das possibilidades de notificação, sendo disponibilizada também a versão online via SINAN net. Nesse tipo de notificação a classificação utilizada mesmo para fins epidemiológicos é a da OMS de 2009, com classificação em dengue com ou sem sinais de alerta e dengue

grave(SINAN Online, 2014). O SINAN consolida os dados para serem utilizados como fonte de informações na elaboração das políticas de controle do dengue em todo Brasil. Essas informações podem ser agrupadas por município o que facilita o entendimento e direcionamento das estratégias de cada região do país quanto à gravidade, sorotipo circulante e faixa etária mais acometida, por exemplo, (Toledo et al, 2006). A qualidade dos dados depende do correto preenchimento das fichas de notificação. Há vários anos diversos estudos propõem o controle sistemático dessa informação inclusive com o treinamento dos profissionais de saúde responsáveis pelo seu preenchimento. Esse controle objetiva diminuir a elevada proporção de informação ignorada (Toledo et al, 2006).

O local da notificação não é necessariamente próximo ao local de residência do caso suspeito ou confirmado. Na FIN há espaços distintos para o município da unidade da notificação e para o município de residência do caso. Tal disposição permite que os casos sejam agrupados por bairro/município e unidade federativa. No município do Rio de Janeiro os bairros são agrupados em dez Áreas Programáticas (AP) de acordo com características comuns relativas a indicadores sociais e proximidade geográfica. A distribuição por AP está representada na figura 5 e os bairros indicados na tabela 4.

Figura 5: Áreas Programáticas do Município do Rio de Janeiro.



Fonte: Prefeitura do Rio de Janeiro, Coordenação de vigilância Ambiental em Saúde(2011)

Tabela 4 – Bairros por áreas programáticas (AP) da cidade do Rio de Janeiro

AP 1.0	Benfica, Caju, Catumbi, Centro, Cidade Nova, Estácio, Gamboa, Mangueira, Paquetá, Rio Comprido, Santa Teresa, Santo Cristo, São Cristóvão, Saúde e Vasco da Gama.
AP 2.1	Botafogo, Catete, Copacabana, Cosme Velho, Flamengo, Gávea, Glória, Humaitá, Ipanema, Jardim Botânico, Lagoa, Laranjeiras, Leblon, Leme, Rocinha, São Conrado, Urca e Vidigal.
AP 2.2	Alto da Boa Vista, Andaraí, Grajaú, Maracanã, Praça da Bandeira, Tijuca e Vila Isabel.
AP 3.1	Bonsucesso, Brás de Pina, Complexo do Alemão, Cordovil, Ilha do Governador, Jardim América, Manguinhos, Maré, Olaria, Parada de Lucas, Penha Circular, Penha, Ramos e Vigário Geral.
AP 3.2	Abolição, Água Santa, Cachambi, Del Castilho, Encantado, Engenho da Rainha, Engenho de Dentro, Engenho Novo, Higienópolis, Inhaúma, Jacaré, Jacarezinho, Lins de Vasconcelos, Maria da Graça, Méier, Piedade, Pilares, Riachuelo, Rocha, Sampaio, São Francisco Xavier, Todos os Santos e Tomás Coelho.
AP 3.3	Acarí, Anchieta, Barros Filho, Bento Ribeiro, Campinho, Cascadura, Cavalcanti, Coelho Neto, Colégio, Costa Barros, Engenheiro Leal, Guadalupe, Honório Gurgel, Irajá, Madureira, Marechal Hermes, Oswaldo Cruz, Parque Anchieta, Parque Columbia, Pavuna, Quintino Bocaiuva, Ricardo de Albuquerque, Rocha Miranda, Turiaçu, Vaz Lobo, Vicente de Carvalho, Vila da Penha, Vila Kosmos e Vista Alegre.
AP 4.0	Barra da Tijuca, Camorim, Cidade de Deus, Grumari, Itanhangá, Jacarepaguá, Joá, Recreio dos Bandeirantes, Vargem Grande e Vargem Pequena.
AP 5.1	Bangu, Campo dos Afonsos, Deodoro, Jardim Sulacap, Magalhães Bastos, Padre Miguel, Realengo, Senador Camará e Vila Militar.
AP 5.2	Barra de Guaratiba, Campo Grande, Cosmos, Guaratiba, Inhoaíba, Santíssimo, Senador Vasconcelos e Pedra de Guaratiba.
AP 5.3	Paciência, Santa Cruz e Sepetiba.

Fonte: Brasil, Prefeitura do Rio de Janeiro, Coordenação de vigilância Ambiental em Saúde (2011)

A tabela 5 descreve a população residente no município do RJ por faixa etária para cada área programática, com base no Censo de 2010, bem como a densidade domiciliar e o índice de desenvolvimento humano, índice que mede o progresso de uma nação a partir de três dimensões: renda, saúde e educação (Brasil. Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento).

Tabela 5: População do Município do Rio de Janeiro por faixa etária, índice de desenvolvimento humano e densidade domiciliar segundo as Áreas Programáticas.

Áreas Programáticas	Região	Lactentes	Pré-escolares	Escolares	Adolescentes	Adultos	IDH*	Densidade domiciliar
1.0	Centro	6.848	13558	23.481	24.597	229.492	0,828	2,7
2.1	Sul	10.958	20.421	32.559	35.956	538.156	0,932	2,5
2.2	Norte	6.102	12.156	21.411	24.951	306.500	0,914	2,6
3.1	Norte	21.587	44.963	76.809	83.356	659.836	0,798	3,1
3.2	Norte	11.582	24.178	41.659	45.822	446.729	0,853	3,0
3.3	Norte	21.668	44.932	78.900	87.160	709.978	0,842	3,0
4.0	Oeste	22.653	43.739	72.151	78.102	692.723	0,823	2,9
5.1	Oeste	16.382	33.800	58.640	64.910	497.309	0,804	3,0
5.2	Oeste	13.766	35.525	62.888	68.963	481.056	0,773	3,2
5.3	Oeste	10.939	22.493	39.076	41.809	254.217	0,751	3,2

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Censo 2010.

*Índice de Desenvolvimento Humano

Os indicadores de saúde das APs calculados com base no Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e que correspondem ao mesmo período do estudo demonstram uma heterogeneidade entre as áreas. A população do município cresceu aproximadamente 13% e em direção à zona oeste, área composta pela APs 4.0, 5.1, 5.2 e 5.3. As políticas públicas, porém, não acompanharam esse crescimento. As APs 5.3 e 5.2 apresentam os piores Índices de Desenvolvimento Humano (IDHs) do município. A AP 4.0 mescla áreas como a Barra da Tijuca e o Joá, com altos valores de IDH, e outros bairros com baixíssimo IDH. Outras áreas com alto IDH apresentaram menor crescimento populacional, AP 1.0, 3.2 e 2.2. A maior densidade demográfica ocorre na AP 3.3 que apresentou crescimento de 6% no período de 1998 a 2008 (Pinheiro, 2010). O IDH do município do Rio de Janeiro é de 0,799, o do estado do Rio de Janeiro é de 0,807 e o do Brasil de 0,730.

Esses outros fatores relacionados acima, como o acesso aos serviços de saúde, a educação, a renda e a gestão e execução das políticas públicas, podem interferir na formação de grupos semelhantes em relação à incidência, mortalidade e letalidade do dengue, entre as APs vizinhas e até mesmo entre outras geograficamente distantes. Os índices de Moran e Geary são utilizados para testar a possibilidade de autocorrelação entre as áreas. Esses índices testam com equações matemáticas a possibilidade de formação de grupos com características semelhantes, autocorrelação positiva ou grupos ou áreas que diferem de outras que tendem a se agrupar, ficam “isoladas” dos grupos, autocorrelação negativa. Quando as áreas são distintas entre si, sem formarem grupos não temos autocorrelação (Assunção, 2001).

1.5 Situação atual e Perspectivas

Atualmente há um consenso mundial da necessidade urgente da produção de uma vacina segura e eficaz para os quatro sorotipos (Castanha et al, 2012). A proteção do ambiente ao redor também é importante na proteção individual (Teixeira et al, 2012). No Brasil, devido ao maior número de hospitalizações e gravidade clínica em menores de 15 anos, torna-se mandatória uma rede de serviços de saúde particularmente preparada para o atendimento a essa população (Teixeira et al, 2012).

Em relação à vacina temos perspectivas encorajadoras. Um estudo multicêntrico onde uma vacina que contempla os 4 sorotipos do vírus do dengue atenuados, está em fase três de pesquisa na América Latina. Essa vacina está sendo testada com três doses em crianças e adolescentes entre nove e 16 anos de idade. Os resultados até o momento revelaram uma

eficácia de 80,3% para a prevenção da hospitalização por dengue, e de 64,7% para a ocorrência do dengue, com variações específicas entre os sorotipos e com o número de doses recebidas (Villar et al - CYD15 Study Group, 2014). Outro estudo, também com vacina tetravalente e do qual a Fiocruz faz parte, iniciado no final do ano de 2014, envolveu testes em voluntários humanos (Rede Dengue – Fiocruz, 2014).

Segundo o MS houve uma diminuição dos casos de dengue entre janeiro e 15 de novembro de 2014, em comparação com 2013, cujo registro foi de 1,4 milhão de casos. Em 2014 foram 566,6 mil casos até a primeira quinzena de novembro. Essa redução da incidência foi acompanhada da diminuição da letalidade. No entanto, o surgimento de casos de uma nova doença no Brasil causada pelo mesmo vetor, a febre chikungunya, nos coloca em vigilância e mantém a necessidade do controle do ambiente. Foram registrados 1364 casos da febre Chicunguya até novembro de 2014, sendo 71 deles em pessoas que viajaram para outros países, como República Dominicana, Haiti, Venezuela, Ilhas do Caribe e Guiana Francesa. Os outros 1.293 casos são de transmissão no Brasil, principalmente em municípios de Oiapoque (Pará), Feira de Santana e Riachão do Jacuípe (Bahia), Matozinhos e Pedro Leopoldo (Minas Gerais) e Campo Grande (Mato Grosso do Sul). No município do Rio de Janeiro até dezembro de 2014 não havia sido identificada transmissão da chikungunya. Todos os casos identificados até agora no estado foram importados (Brasil/MS, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

Em 2007 e 2008, houve uma mudança no perfil epidemiológico do dengue no Brasil, com o aumento do número de casos em menores de 15 anos de idade. A circulação simultânea dos DENV-2 e DENV-3 no Rio de Janeiro tem sido descrita como um dos fatores associados ao aumento da proporção de casos graves.

A descrição das diferenças existentes na apresentação clínica e laboratorial do dengue entre adultos e crianças, e dessas entre as várias faixas etárias, são úteis para o manejo terapêutico adequado de acordo com a especificidade de cada idade. Deve-se ressaltar que nas crianças menores de cinco anos, o quadro grave pode ser identificado como a primeira manifestação clínica.

Existem poucos estudos no Brasil comparando a apresentação clínica e laboratorial do dengue entre crianças e adultos. A morbimortalidade e a mudança no perfil epidemiológico ocorrido na epidemia de 2007-2008 alertam para a necessidade de maior conhecimento da apresentação do dengue na faixa etária pediátrica na nossa população. O SINAN consolida as informações das notificações de dengue desde a década de 1990. Descrever a distribuição espacial e o perfil clínico e epidemiológico do dengue em crianças pode auxiliar no diagnóstico, na vigilância epidemiológica, no adequado manejo clínico dos casos e consequente intervenção precoce para minimizar a evolução para as formas graves e óbito. O repasse correto das informações dos pacientes com dengue permite assegurar uma análise adequada dos órgãos envolvidos com a geração de políticas públicas de saúde na área.

O presente estudo pretende comparar a epidemia de crianças com a dos adultos, com base nos dados do SINAN e também contribuir com a descrição dos sinais clínicos e laboratoriais associados à gravidade em uma coorte de crianças internadas em um hospital terciário. Esse estudo está inserido em dois projetos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ:

- 1- Fatores associados à ocorrência de dengue grave: da assistência e ambiente à imunologia e genética.
- 2- Sinais de alarme para dengue grave em crianças na cidade do Rio de Janeiro (2007-2013).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a distribuição espacial e os fatores preditivos de gravidade para dengue em crianças e adolescentes no município do Rio de Janeiro, 2007-2008.

3.2 Específicos

1. Avaliar a qualidade dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do dengue.
2. Descrever o perfil clínico laboratorial da epidemia de dengue no Rio de Janeiro, segundo a faixa etária.
3. Descrever a distribuição espacial da epidemia de dengue no Rio de Janeiro, segundo a faixa etária.
4. Descrever as características sócio demográficas e clínicas de uma coorte de crianças internadas em um hospital terciário (2007-2008).
5. Avaliar a validade preditiva dos fatores demográficos, clínicos e laboratoriais para gravidade na coorte de crianças internadas.

4 MÉTODOS, ASPECTOS ÉTICOS E RESULTADOS

Esta tese foi formatada com dois artigos científicos. Desta forma, os métodos e resultados foram descritos no corpo dos artigos.

O primeiro estudo utilizou o banco de dados do SINAN, cujas informações são coletadas rotineiramente pelo setor de vigilância epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. O segundo estudo utilizou a base de dados de uma coorte de crianças internadas em um de três hospitais pediátricos da cidade do Rio de Janeiro. Ambos os estudos tiveram aprovação ética:

- Estudo 1: CAAE: 16348313.6.0000.5262, aprovado nos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) sob o nº 369.879 (anexo 3) e da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do Rio de Janeiro sob o nº 472.917 (anexo 4)
- Estudo 2: CAAE: 0033.0.009.009-11, aprovado no CEP do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) sob o nº 052/2011 (anexo 5) e no do Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) sob o nº 032/2011 (anexo 6)

5 ARTIGOS

- 5.1 **Artigo 1: Pone S., Hökerberg, Y. H. M., Oliveira R. C. V., Nicolai, C. C. de A.; Ferrari R., Brasil P. Distribuição espacial e caracterização clínico-epidemiológica do dengue em crianças e adolescentes no município do Rio de Janeiro, 2007-2008.** Manuscrito em fase de revisão e tradução para submissão a revista Plos Neglected Tropical Diseases.

Distribuição espacial e caracterização clínico-epidemiológica do dengue em crianças e adolescentes no município do Rio de Janeiro, 2007-2008

Sheila Moura Pone. Departamento de Pediatria, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

Yara Hahr Marques Hökerberg. Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira. Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

Cecília Carmen de Araújo Nicolai. Instituto Pereira Passos, Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Rogério Ferrari. Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

Patricia Brasil. Laboratório de Doenças Febris Agudas, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondências para: Dr. Sheila Moura Pone. Av. Rui Barbosa, 716, 4th floor, Flamengo, 22250-020, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel/Fax: +55 21 25541846. E-mail:

spone@iff.fiocruz.br.

RESUMO

O dengue é a arbovirose mais importante que acomete o ser humano. Em 2007-2008, a cidade do Rio de Janeiro registrou um aumento na incidência de dengue em menores de 15 anos.

Objetivos: Descrever a distribuição espacial e o perfil clínico do dengue segundo a faixa etária, Rio de Janeiro (2007-2008). **Métodos:** Estudo ecológico, com base no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Foram incluídos os casos de dengue para os quais havia informação completa. As variáveis sociodemográficas e clínicas foram descritas e estratificadas por idade. A classificação utilizada foi a do Ministério da Saúde -2005: febre do dengue, febre hemorrágica do dengue e dengue com complicações (hemorragias ou extravasamento plasmático, não classificados como febre hemorrágica do dengue). A distribuição espacial da incidência, mortalidade e letalidade por idade foi explorada por mapas temáticos e pelos índices de Moran e Geary. **Resultados:** Do total de 151.527 casos de dengue residentes no Rio de Janeiro, 38.808 preencheram os critérios de inclusão: 16.436 (42,4%) <18 anos; 8897 (22,9%) dengue com complicações e 1051 (2,7%) febre hemorrágica do dengue. A letalidade foi maior em lactentes (1,4%) e na febre hemorrágica do dengue (7,7%). Hemorragias foram mais frequentes em adolescentes e adultos. Extravasamento plasmático foi mais comum em pré-escolares e escolares (6-11 anos). Não houve autocorrelação espacial global para incidência. Autocorrelação local foi significativa para os três indicadores ($p < 0,05$): maior incidência foi encontrada na zona oeste da cidade, em área distinta da com pior letalidade. Foram identificados dois clusters de mortalidade, no centro e zona oeste. **Conclusão:** No Rio de Janeiro, apesar da incidência de febre hemorrágica do dengue ter sido maior entre escolares, os lactentes tiveram maior letalidade. Extravasamento plasmático foi mais frequente em crianças de 2-11 anos. A área da cidade com maior letalidade não foi a de maior incidência, o que sugere problemas na organização dos serviços.

Palavras Chave: Dengue grave; Crianças; sensibilidade e especificidade; Letalidade; Incidência.

ABSTRACT

Dengue is the most important arboviral disease that affects humans. In 2007-2008, the city of Rio de Janeiro registered an increase in the incidence of dengue in children under 15 years. Objectives: To describe the spatial distribution and the clinical profile of dengue in children, Rio de Janeiro (2007-2008). Methods: An ecological study based on the Information System for Notifiable Diseases. Dengue cases for which there was complete information were included. Sociodemographic and clinical variables, stratified by age were described. We used the classification of the Ministry of Health (2005): dengue fever, dengue hemorrhagic fever and dengue with complications (bleeding or plasma extravasation, not classified as hemorrhagic dengue fever). The spatial distribution of incidence, mortality and mortality by age was explored by thematic maps and the index Moran and Geary. Results: A total of 151,527 cases of dengue residents in Rio de Janeiro, 38 808 met the inclusion criteria: 16 436 (42.4%) <18 years; 8897 (22.9%) dengue with complications and 1051 (2.7%) hemorrhagic dengue fever. Mortality increased in infants (1.4%) and hemorrhagic dengue fever (7.7%). Bleeding was more frequent in adolescents and adults. Plasma leakage was more common in preschool and school children (6-11 years). There was no global spatial autocorrelation for incidence. Autocorrelation place was significant for the three indicators ($p < 0.05$): the highest incidence was found in the west of the city, in a different area with worse mortality. Two mortality clusters were identified in the center and west. Conclusion: In Rio de Janeiro, although the incidence of hemorrhagic dengue fever was longer in school, infants had higher mortality. Plasma extravasation was more common in children from 2-11 years. The city area with higher mortality was not the highest incidence, suggesting problems in the organization of services.

Keywords: Severe Dengue; children; sensitivity and specificity; lethality; Incidence.

Introdução

O dengue se destaca mundialmente como a arbovirose mais importante que acomete o ser humano, constituindo-se em sério problema de saúde pública (Martinez, 2005). Aproximadamente 2 a 5 bilhões de pessoas vivem em 100 países onde o dengue é endêmico, situados em áreas tropicais e subtropicais (WHO, 2012). Em 2013, a estimativa mundial de infectados pelo vírus dengue foi de 390 milhões, com 96 milhões de sintomáticos (Bhatt et al, 2013). Vários fatores contribuíram para a disseminação do dengue, sendo a urbanização, a globalização e a ineficiência no controle do *Aedes Aegypti*, principal mosquito vetor, apontados como os principais (Gubler, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios para o diagnóstico do dengue e definiu como caso suspeito a ocorrência de febre com duração máxima de sete dias associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbitária, artralgia, mialgia, prostração e exantema (WHO, 1997). Entretanto, alguns dos sintomas presentes na definição de caso suspeito da OMS, como cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia e artralgia não são facilmente reconhecidos em crianças, principalmente em lactentes. Em estudo realizado na Tailândia esses sintomas foram mais frequentes em adultos (Kittigul et al, 2007).

O perfil epidemiológico do dengue apresenta variações a nível mundial. No Sudeste Asiático acomete mais frequentemente as crianças, enquanto nas Américas, predominam os adultos (Halsted, 2006). No Brasil três epidemias ocorreram nos últimos 12 anos, em 2002, 2008 e 2010. Até o ano de 2006, o dengue provocou doença de ocorrência quase absoluta em adultos, participando pouco dos diagnósticos diferenciais das doenças febris agudas comuns na infância.

O dengue é uma doença de notificação compulsória e, portanto, todos os casos suspeitos e confirmados atendidos em qualquer instituição pública ou privada, independentemente do nível de atenção em saúde, devem ser informados para as Secretarias Municipais de Saúde, responsáveis no Brasil pela vigilância epidemiológica a nível local (MS, 2006a e 2006b). A vigilância e controle do dengue ocorrem de forma descentralizada e padronizada em todos os municípios do país (Moraes e Duarte, 2009). O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) consolida os dados coletados através da ficha individual de notificação, que é padronizada para todo o país. Esta ficha inclui dados de identificação da unidade de saúde que notificou e atendeu o caso, de

identificação do paciente, que inclui o local de residência, bem como informações clínicas, laboratoriais e de evolução do caso.

Durante a epidemia de 2007-2008 na cidade do Rio de Janeiro, a classificação vigente no Brasil para o dengue para fins da vigilância epidemiológica e manejo clínico era similar à proposta pela OMS em 1997. No Brasil, porém, além de febre do dengue e febre hemorrágica do dengue (FHD), foi acrescentada a categoria ‘dengue com complicações’ para os casos que preenchiam alguns, mas não todos os critérios de FHD (MS, 2005 e 2009). Desde o ano de 2005 o Brasil já vinha adotando sinais de gravidade, denominados então como sinais de alerta, no protocolo que orientava o manejo clínico. Em 2010 o MS incorporou a presença dos sinais de alarme e de gravidade, à semelhança da OMS em 2009 (MS, 2013).

Poucos estudos compararam a incidência, a apresentação clínica e a gravidade nas diferentes faixas etárias, particularmente no Brasil (Teixeira et al, 2013). Assim, o objetivo deste estudo foi descrever a distribuição geográfica das taxas de incidência, mortalidade e letalidade, bem como as diferenças na apresentação clínica e evolução do dengue em adultos e crianças.

Métodos

Estudo ecológico utilizando a base de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) relativo às notificações de dengue do Município do Rio de Janeiro no período de 2007 a 2008.

Para efeito de planejamento de ações e serviços, inclusive de saúde, a cidade do Rio de Janeiro é subdividida segundo a extensão geográfica e a densidade populacional em 10 áreas programáticas (AP): AP 1.0 – centro, AP 2.1 – zona sul, AP 2.2, AP 3.1, AP 3.2 e AP 3.3 – situadas na zona norte e AP 4.0, AP 5.1, AP 5.2 e AP 5.3 – na zona oeste da cidade. Cada uma dessas áreas tem uma Coordenação de Vigilância em Ambiente e Saúde, cuja atribuição inclui a articulação dos serviços de saúde e a vigilância epidemiológica de agravos de notificação compulsória, incluindo o dengue. Entretanto, estas AP possuem características distintas em termos de situação socioeconômica e de saúde (tabela 1). O índice de desenvolvimento humano (IDH) que sintetiza os indicadores sociais de renda, escolaridade e saúde (Brasil/PNUD, 2015) é mais alto (0,93) na AP 2.1 e mais baixo (0,75) na AP 5.3.

Tabela 1: População do Município do Rio de Janeiro por faixa etária e índice de desenvolvimento humano segundo as Áreas Programáticas.

Áreas Programáticas	Lactentes	Pré-escolares	Escolares	Adolescentes	Adultos	IDH*
1.0	6.848	13558	23.481	24.597	229.492	0,828
2.1	10.958	20.421	32.559	35.956	538.156	0,932
2.2	6.102	12.156	21.411	24.951	306.500	0,914
3.1	21.587	44.963	76.809	83.356	659.836	0,798
3.2	11.582	24.178	41.659	45.822	446.729	0,853
3.3	21.668	44.932	78.900	87.160	709.978	0,842
4.0	22.653	43.739	72.151	78.102	692.723	0,823
5.1	16.382	33.800	58.640	64.910	497.309	0,804
5.2	13.766	35.525	62.888	68.963	481.056	0,773
5.3	10.939	22.493	39.076	41.809	254.217	0,751

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Censo 2010.

*Índice de Desenvolvimento Humano

Foram incluídos todos os casos de dengue em residentes da cidade do Rio de Janeiro, sendo o diagnóstico definido com base nos critérios do Ministério da Saúde vigentes no período do estudo. O caso foi considerado confirmado se preencheu os seguintes critérios: uma amostra positiva na detecção de RNA viral por RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction), ELISA (Capture Enzyme Linked Immunosorbent Assay) para anticorpos IgM; soroconversão de IgM ou IgG em amostras pareadas pelo método ELISA; ou pelo critério clínico-epidemiológico: quadro clínico compatível com dengue, vínculo epidemiológico com caso de dengue confirmado e ausência de confirmação laboratorial de outros diagnósticos compatíveis com a faixa etária (MS, 2005). Foram excluídos os casos que apesar de terem sido atendidos no município do RJ eram residentes de outros municípios, aqueles com dados faltantes e com confirmação diagnóstica de outras doenças febris agudas.

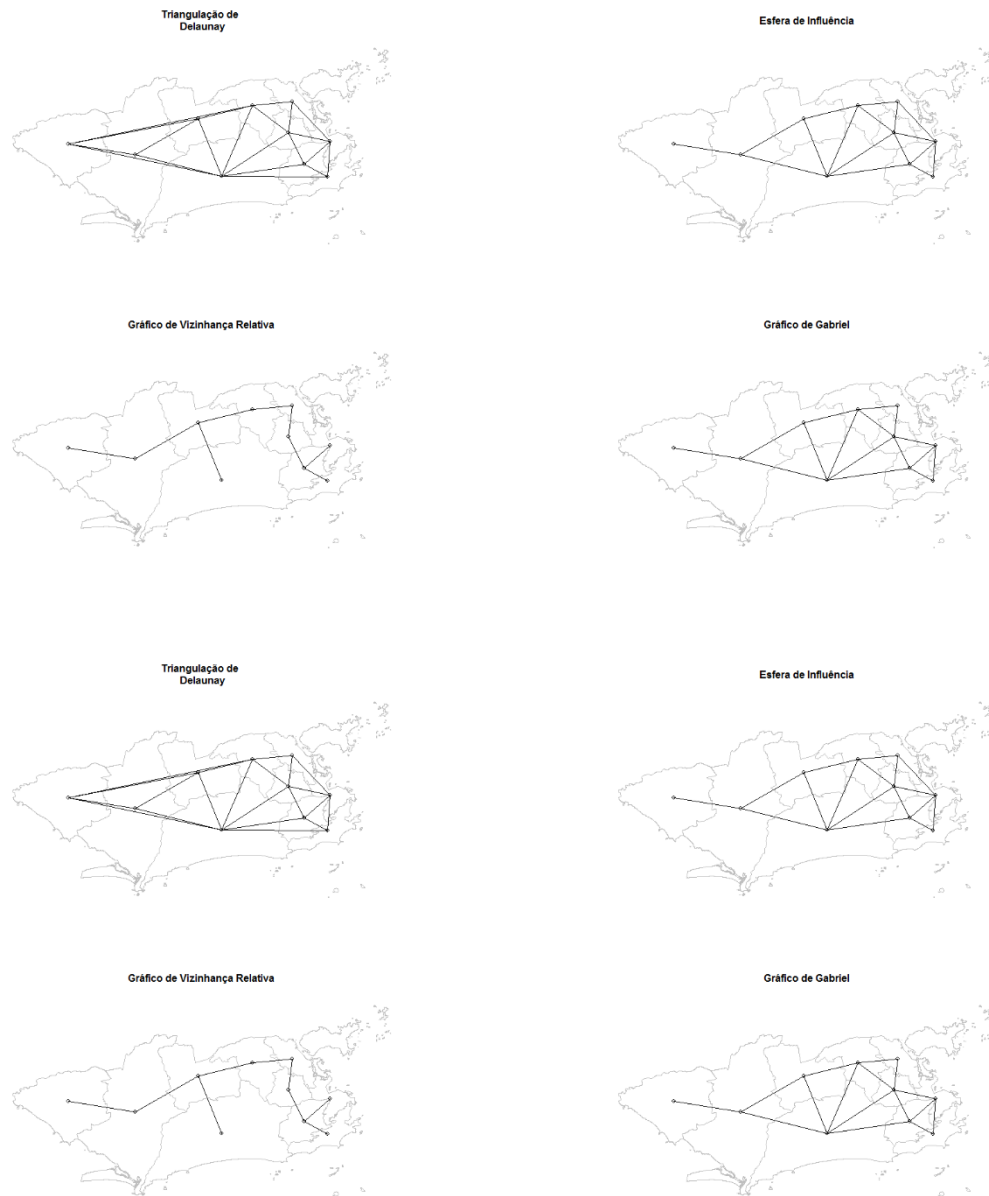
Na amostra final, foram analisadas as variáveis sócio demográficas - faixa etária, sexo, cor (branca/não branca) e bairro de residência; clínicas - classificação final do caso (febre do dengue, dengue com complicações e febre hemorrágica do dengue) e evolução final (alta/óbito) e a mediana da contagem de plaquetas (mil/mm³). Para os casos classificados como ‘dengue com complicações’ ou ‘febre hemorrágica do dengue’, foram analisadas a

presença de manifestações hemorrágicas, extravasamento plasmático (evidenciado por hemoconcentração, derrame cavitário ou hipoproteïnemia) e outras complicações (alteração neurológica, disfunção respiratória, insuficiência hepática, plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrames cavitários e leucometria $< 1000/\text{mm}^3$) e hospitalização (sim/não). Variáveis laboratoriais incluíram o sorotipo viral isolado e a contagem de plaquetas.

As análises foram estratificadas por faixa etária: lactentes (menores de 2 anos) pré-escolares (2 a 5 anos), escolares (6 a 11 anos), adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (18 anos ou mais). As diferenças de proporções foram avaliadas pela estatística qui-quadrado de Pearson no nível de significância $p < 0,01$. Quando o percentual de dados faltantes excedeu 20%, a distribuição por idade, sexo e hospitalização das perdas foi comparada à da amostra final por meio do teste qui-quadrado de Pearson ($p < 0,05$). Estas análises foram realizadas no programa SPSS, versão 16.

As taxas de incidência, mortalidade e letalidade pelo dengue foram calculadas com a base populacional do Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010, por ser o mais próximo do período do estudo (2008) realizado no Brasil. A distribuição espacial dos casos e das taxas de incidência de dengue por faixa etária na cidade do Rio de Janeiro segundo área programática foi explorada por mapas temáticos. Foram utilizadas as estruturas de vizinhança de conectividade, $k=-2$, $k=4$ e as matrizes geométricas triangulação de Delaunay, esfera de influência, gráfico de vizinhança relativa e de Gabriel (Figura 1). A autocorrelação espacial foi explorada pelos índices global e local de Moran e Geary. Autocorrelação positiva significa similaridade entre as áreas, enquanto valores negativos denotam valores distintos. O nível de significância considerado foi de 0,05. Pontos influentes e *outliers* foram avaliados pelo Moran plot. Mapas do Moran local foram baseados no LISA – *Local Indicators of Spatial Association*. Para a análise espacial, foram utilizadas as bibliotecas *spdep*, *splancs* e *maptools* do software livre R.

Figura 1. Matrizes de vizinhança e geométricas das áreas programáticas do município do Rio de Janeiro



O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) e da Secretária de Saúde do município do RJ. Foram utilizados dados secundários coletados na rotina do Sistema de Vigilância Epidemiológica e analisados de forma anônima e consolidada para preservar o sigilo dos pacientes.

Resultados

No período entre 2007 e 2008, foram notificados 159.887 casos suspeitos de dengue no Município do Rio de Janeiro, dos quais 151.527 eram residentes nesta cidade. Foram excluídos 5.281 casos onde o diagnóstico de dengue foi descartado e 107.438 (70,9%) com classificação clínica ignorada. A amostra final incluiu 38.808 casos (Figura 2).

A amostra final teve maior predomínio de crianças de 6 a 11 anos, comparada às perdas, respectivamente, 19,8% e 15,1% ($p < 0,01$). Não houve diferença quanto ao sexo ($p = 0,348$) ou hospitalização ($p = 0,499$).

A maioria dos casos era do sexo feminino (54,0%), de cor branca (51,1%); 42,4% dos casos ocorreram em menores de 18 anos. Do total de casos classificados como dengue hemorrágica, 61% eram menores de 18 anos, com maior proporção em escolares. O critério de confirmação foi predominantemente clínico-epidemiológico (60,7%). A evolução clínica não foi preenchida em 10.551 (27,2%) casos (Tabela 2).

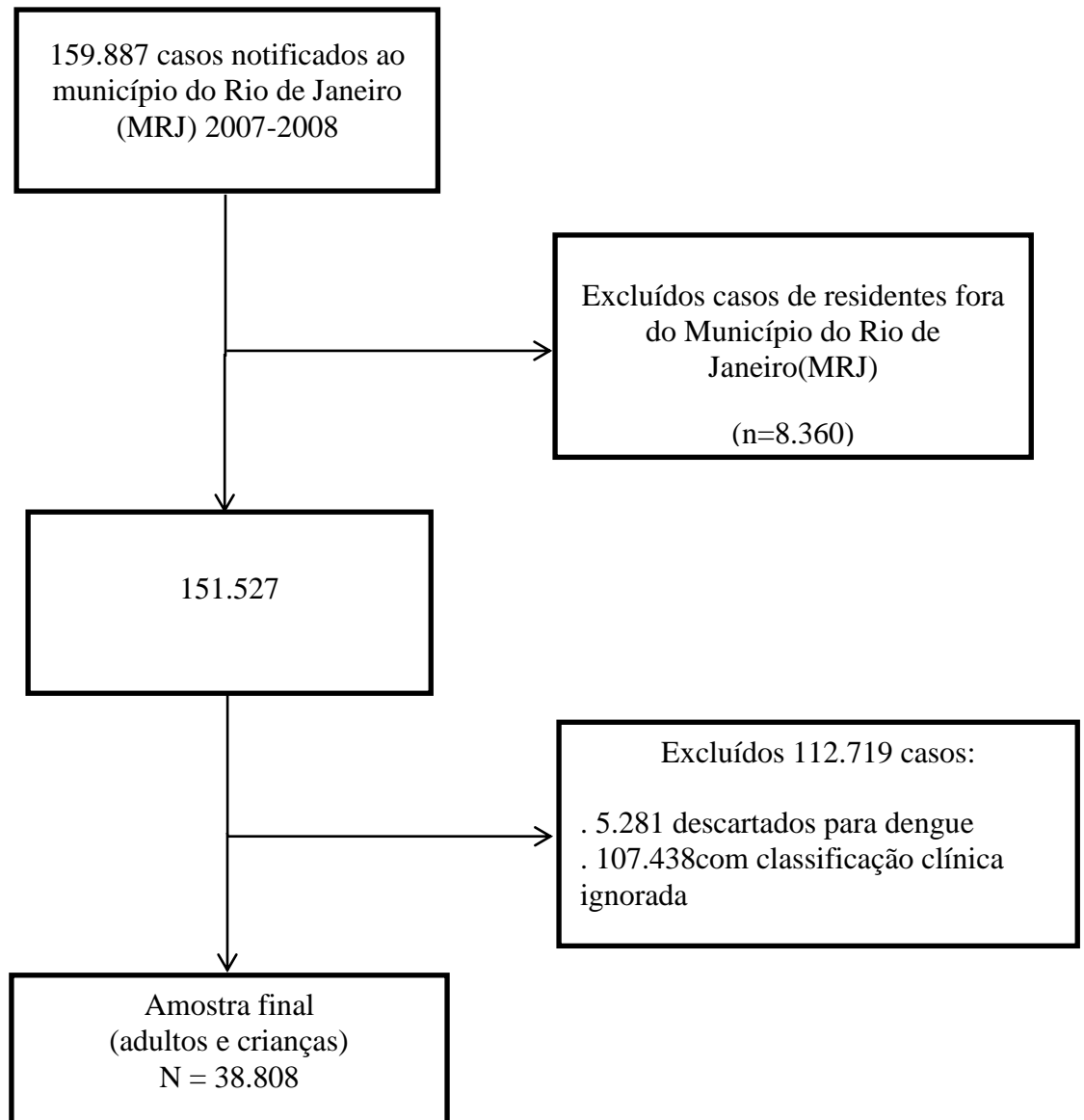
Figura 2. Fluxograma do estudo

Tabela 2. Descrição da amostra segundo variáveis demográficas e clínicas, Município do Rio de Janeiro, 2007-2008

Variáveis	< 2 anos (N=1597)	2-5 anos (N=2542)	6-11 anos (N=7676)	12-17 anos (N=4621)	18 ou + (N=22372)	Total (N=38808)
	N (%)*	N (%)*	N (%)*	N (%)*	N (%)*	N (%)*
Sexo						
Feminino	770 (48,2)	1.241 (48,8)	3.804 (49,6)	2.202 (47,7)	12.926 (57,8)	20.943 (54,0)
Cor branca	248 (53,2)	353 (46,9)	1.008 (44,3)	710 (48,1)	3.428 (54,7)	5.747 (51,1)
Classificação						
. <i>Febre do Dengue</i>	1.152 (72,1)	1.795 (70,6)	4.570 (59,5)	3.390 (73,4)	17.953 (80,2)	28.860 (74,4)
. <i>Dengue com complicações</i>	393 (24,6)	675 (26,6)	2.720 (35,4)	1.100 (23,8)	4.009 (17,9)	8.897 (22,9)
. <i>FHD</i>	52 (3,3)	72 (2,8)	386 (5,0)	131 (2,6)	410 (1,8)	1.051 (2,7)
Hospita- lização**	427 (96,0)	734 (98,2)	3027 (97,5)	1181 (95,9)	4142 (93,7)	9511(95,7)
Confirmação laboratorial	528 (33,3)	893 (35,4)	3.254 (42,6)	1.756 (38,3)	8.857 (40,0)	15.288 (39,7)
Evolução						
. <i>Cura</i>	1.182 (98,6)	1.824 (99,2)	5.485 (99,4)	3.413 (99,7)	15.933 (99,3)	27837 (99,3)
. <i>Óbito</i>	17 (1,4)	15 (0,8)	31 (0,6)	10 (0,3)	115 (0,7)	188 (0,7)
Mediana de*** Plaquetas	39.850	38.000	36.000	33.000	29.000	32.700

FHD: Febre Hemorrágica do Dengue

* % na coluna

** percentual na coluna relativo ao total de casos graves(Dengue com Complicações e FHD)

***mil/mm³

Dentre os confirmados pelo critério laboratorial (n=15.288), o isolamento viral foi realizado em 135 casos, dos quais 94 eram DENV-2 e 41 DENV-3. Do total de óbitos por dengue (n=188), 106 foram classificados como dengue com complicações, 81 como febre hemorrágica do dengue e um como febre do dengue. A taxa de letalidade foi de 1.3% para dengue com complicações e de 7,7% na febre hemorrágica do dengue.

A hospitalização ocorreu em 95,7% das formas graves (dengue com complicações e febre hemorrágica do dengue). As variáveis clínicas e a mediana da contagem de plaquetas entre os casos graves foram analisadas segundo a faixa etária (Tabela 3). A hemorragia ocorreu em todas as faixas etárias, tendo como principal sinal/sintoma o aparecimento de petéquias. O extravasamento plasmático foi mais frequente do que a hemorragia em menores de 18 anos, se apresentando clinicamente na forma de hemoconcentração nos adultos e adolescentes, e como derrames cavitários nas crianças menores, lactentes e pré-escolares.

Tabela 3. Características clínicas dos casos de dengue com complicações ou febre hemorrágica do dengue segundo a faixa etária *

Variáveis	Lactentes	Pré-escolares	Escolares	Adolescentes	Adultos	Total
Hemorragias	165 (40,9)	291 (42,6)	1.144(40,4)	514 (45,6)	1.768(45,5)	3.884(43,5)
. Epistaxe	31 (17,8)	93 (31,0)	345 (29,2)	132 (26,3)	420 (24,4)	1.021(26,3)
. Gengivorragia	11 (6,4)	35 (12,0)	240 (20,1)	143 (28,5)	519 (30,0)	948 (24,6)
. Gastrointestinal	21 (12,2)	52 (17,5)	220 (19,0)	83 (16,7)	303 (17,8)	679 (17,8)
. Hematúria	4 (2,3)	9 (3,1)	22 (1,9)	18 (3,7)	124 (7,3)	177 (4,7)
. Petéquias	110 (62,5)	135 (44,9)	474 (40,4)	176 (34,4)	649 (37,2)	1.545(39,5)
. Prova do laço +	14 (8,8)	31 (11,6)	112 (11,1)	48 (11,3)	134 (9,1)	339 (10,2)
Extravasamento plasmático	199 (44,7)	437 (58,5)	1.925(62,1)	687 (55,9)	1.927(43,7)	5.175(52,1)
. Hemoconcentração	120 (60,3)	260 (59,5)	1.307(67,9)	550 (80,1)	1.665(86,4)	3.902(75,4)
. Derrames cavitários	69 (34,7)	166 (38,0)	575 (29,9)	123 (17,9)	215 (11,2)	1.148(22,2)
. Hipoproteinemia	10 (5,0)	11 (2,5)	43 (2,2)	14 (2,0)	47 (2,4)	125 (2,4)
. Graus III e IV	6 (14,6)	9 (14,3)	47 (14,5)	10 (9,5)	45 (13,5)	117 (13,5)
Complicações	393 (24,6)	675 (26,6)	2716 (35,4)	1.099(23,8)	4.003(17,9)	8.886(22,9)
. Alt. Neurológicas	3 (0,8)	1 (0,1)	11 (0,4)	3 (0,3)	23 (0,6)	41 (0,5)
. Disf. Cardiorresp.	6 (1,5)	2 (0,3)	5 (0,2)	4 (0,4)	22 (0,5)	39 (0,5)
. Plaquetas < 50 mil **	190 (48,3)	313 (46,4)	1.385(51,0)	697 (63,4)	2.778(69,4)	5.363(60,4)
. Hemorragia digestiva	7 (1,8)	21 (3,1)	67 (2,5)	29 (2,6)	101 (2,5)	225 (2,5)
. Derrames cavitários	35 (8,9)	105 (15,6)	349 (12,8)	67 (6,1)	105 (2,6)	661 (7,4)
. Outras ***	152 (38,7)	233 (34,4)	899 (33,2)	299 (27,2)	974 (24,3)	2.557(28,7)

* Excetuando hemorragia gastrointestinal e prova do laço +, todas as variáveis com $p < 0,01$ no teste qui-quadrado.

** por mm^3

***11 casos de insuficiência hepática, 3 com leucócitos $<1000/\text{mm}^3$ e 2541 com sinais não relacionadas à febre hemorrágica do dengue.

As taxas de incidência, mortalidade e letalidade por dengue segundo a faixa etária e por área programática foram compiladas na tabela 4 e nos mapas temáticos (figuras 2, 3 e 4). As taxas de incidência foram maiores nas áreas 5.3, 1.0 e 3.2, em escolares e lactentes. A letalidade foi mais elevada na área 5.1 em todas as faixas etárias, exceto nos escolares.

Tabela 4. Distribuição de taxas de incidência (TI), mortalidade (TM) e letalidade (Letal) por dengue segundo a faixa etária, por área programática da cidade do Rio de Janeiro, 2007-2008

AP	Lactentes			Pré-escolares			Escolares			Adolescentes			Adultos		
	TI*	TM*	Letal. (%)	TI*	TM*	Letal. (%)	TI*	TM*	Letal. (%)	TI*	TM*	Letal. (%)	TI*	TM*	Letal. (%)
1.0	2044,4	14,6	0,7	1696,4	7,4	0,4	3330,3	12,8	0,4	1902,7	-	-	803,9	2,6	0,3
2.1	355,9	-	-	337,9	-	-	473,0	-	-	414,4	-	-	295,8	0,2	0,1
2.2	803,0	-	-	806,2	-	-	1247,0	14,0	1,1	761,5	-	-	473,4	2,3	0,5
3.1	1273,9	4,6	0,4	963,0	4,4	0,5	1868,3	9,1	0,5	861,4	3,6	0,4	473,9	2,4	0,5
3.2	1968,6	17,3	0,9	1220,1	4,1	0,3	2014,0	7,2	0,4	903,5	-	-	399,1	4,5	1,1
3.3	835,3	18,5	2,2	765,6	6,7	0,9	1602,0	3,8	0,2	744,6	2,3	0,3	321,6	2,7	0,8
4.0	1346,4	4,4	0,3	1124,8	2,3	0,2	1832,3	5,5	0,3	1120,3	3,8	0,3	793,4	2,7	0,3
5.1	366,2	36,6	10,0	213,0	17,8	8,3	528,6	5,1	1,0	215,7	3,1	1,4	93,5	2,6	2,8
5.2	286,3	6,0	2,1	309,6	-	-	650,4	3,2	0,5	339,3	-	-	190,2	2,1	1,1
5.3	2385,9	9,1	0,4	1685,0	4,4	0,3	2121,5	7,7	0,4	1784,3	-	-	1268,6	1,6	0,1

* por 100.000habitantes

Figura 3. Mapa da taxa de incidência (por 100 mil habitantes) do dengue segundo a faixa etária e a Área Programática, Rio de Janeiro, 2007 – 2008.

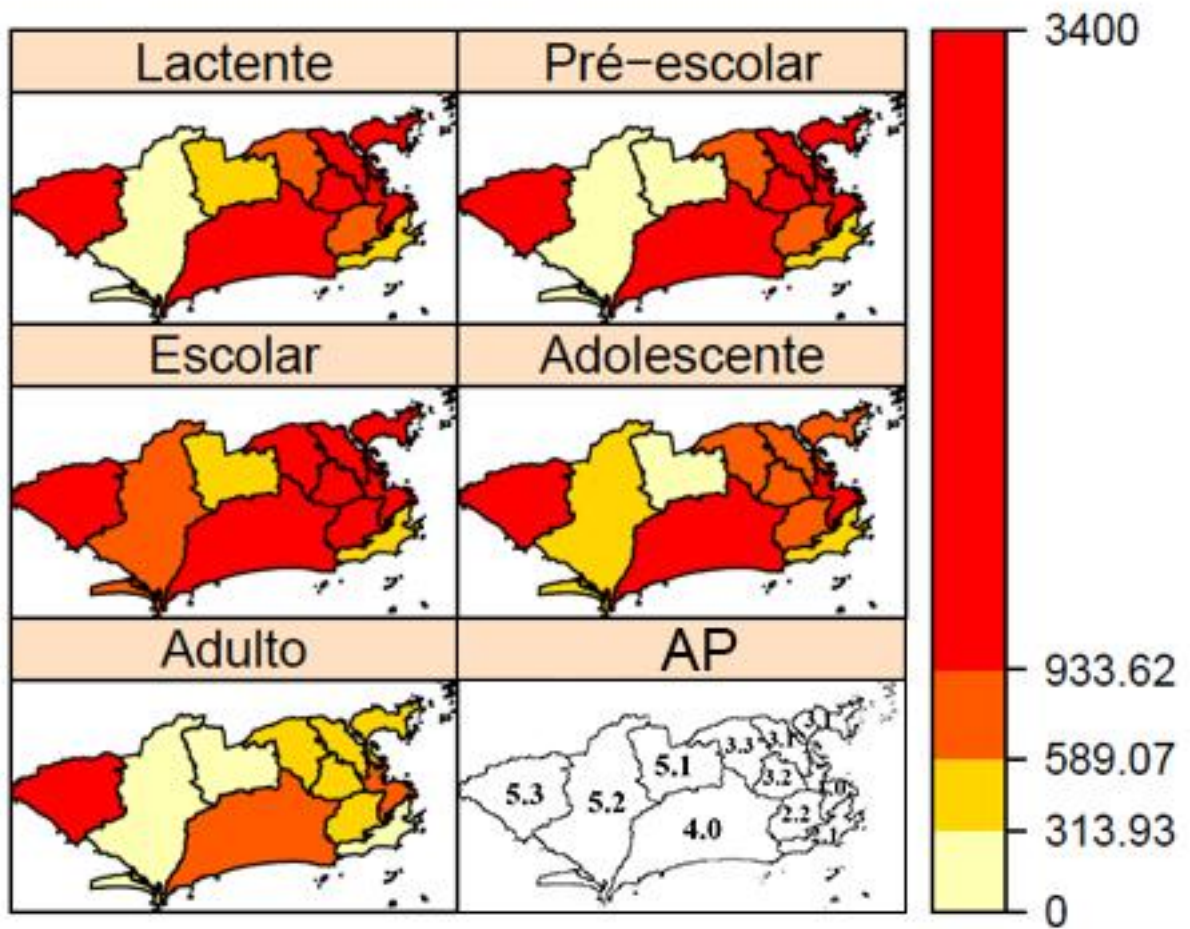


Figura 4. Mapa da taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) do dengue segundo a faixa etária e a Área Programática, Rio de Janeiro, 2007 – 2008.

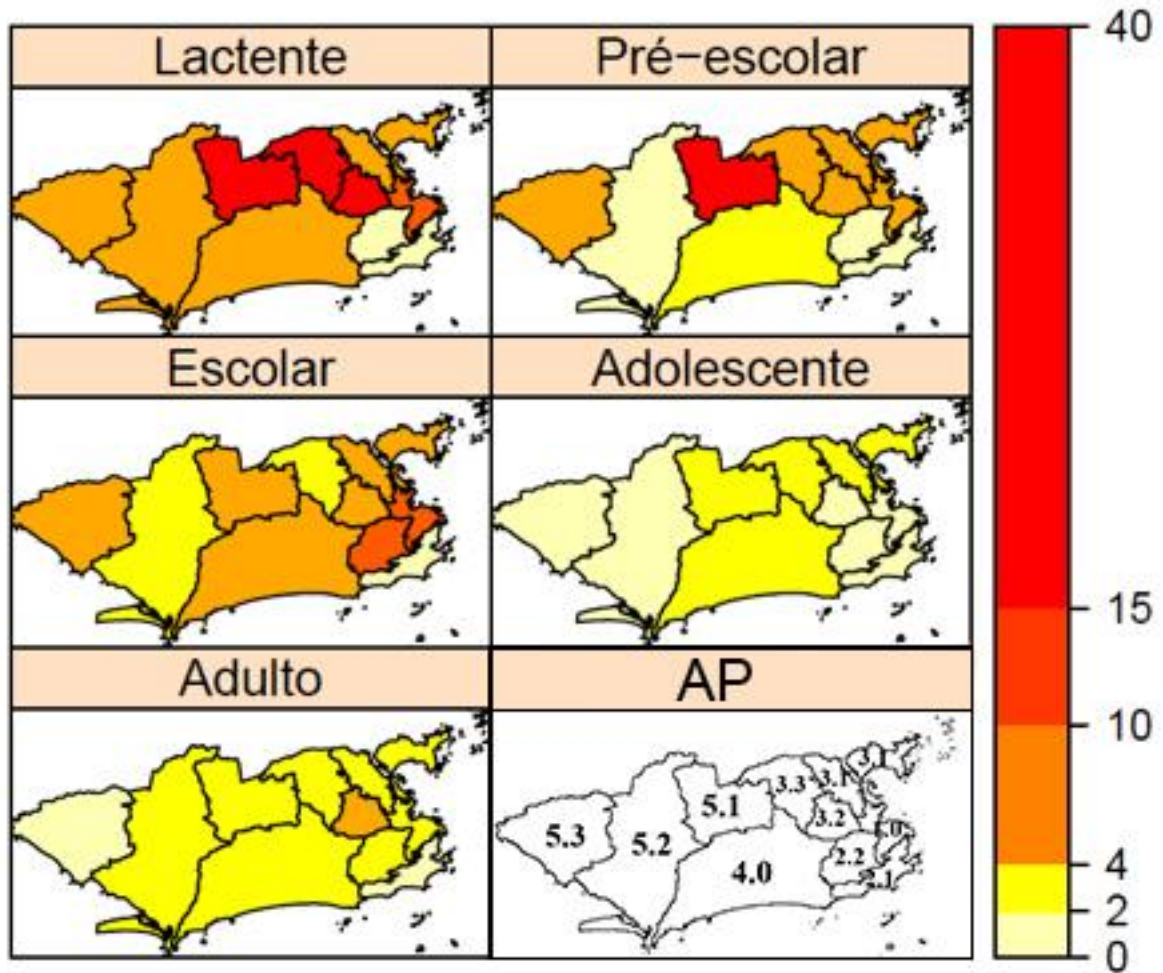
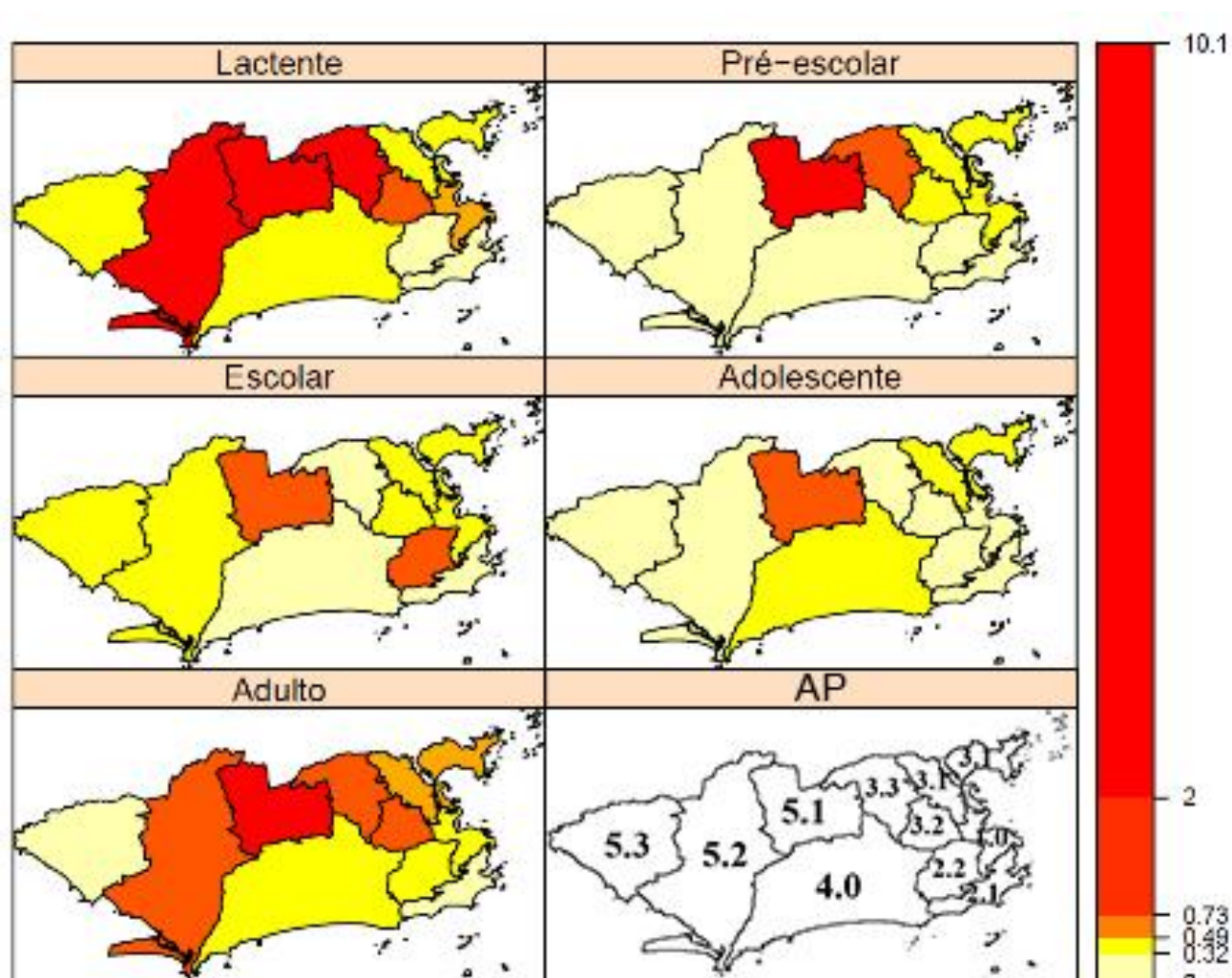


Figura 5. Mapa da taxa de Letalidade (em %) do dengue segundo a faixa etária e a Área Programática, Rio de Janeiro, 2007 – 2008.



Quando foi analisada a autocorrelação entre as APs, a incidência não teve autocorrelação espacial global significativa em nenhuma faixa etária, para nenhum tipo de matriz de vizinhança. Mortalidade e letalidade tiveram autocorrelação espacial significativa pelos índices de Moran e Geary Global.

Quanto aos índices Moran (incluindo o gráfico) e Geary local, foi observada autocorrelação espacial negativa para incidência na AP 5.3 ($p < 0,05$) em todas as faixas etárias. Em lactentes, este fato foi observado com todas as matrizes de vizinhança. Para pré-escolares e adolescentes, restringiu-se as matrizes $k=2$, $k=4$ e de triangulação, enquanto para escolares, foi um achado exclusivo para a matriz $k=2$. Isto significa que a AP 5.3 possui taxa de incidência distinta de seus vizinhos: AP 5.2 (todas as matrizes), AP 5.1 ($k=2$, $k=4$ e triangulação), AP 3.3 e AP 4.0 ($k=4$ e triangulação de Delaunay).

Em relação à mortalidade, foi observada autocorrelação espacial negativa na AP 5.2 para pré-escolares (matrizes $k=2$ e relativa, $p<0,05$), na AP 2.1 para escolares (todas as matrizes de vizinhança, $p<0,05$) e para adultos ($k=4$, $p<0,01$). Autocorrelação espacial positiva foi observada na AP1.0 em escolares (matriz relativa, $p<0,01$), similar à taxa encontrada para a AP 2.2, e na AP 5.1 em adolescentes (matrizes $k=2$ e triangulação, $p<0,05$), próxima aos valores obtidos para a AP 4.0, também situada na zona oeste da cidade, e da AP 3.3, na zona norte.

A letalidade mostrou autocorrelação espacial negativa na AP 4.0 em lactentes (matriz relativa, $p<0,05$), na AP 5.1 em pré-escolares ($p<0,05$, exceto para a matriz $k=2$), na AP 2.2 (todas as matrizes, $p\leq 0,01$) e na AP 2.1 ($k=2$, esfera, relativa e Gabriel, $p<0,05$) em escolares, e na AP 5.3 em adultos ($k=2$, $p<0,05$).

Discussão

Este estudo, cujo objetivo foi descrever a variabilidade clínico-epidemiológica segundo a idade na cidade do Rio de Janeiro, mostrou um aumento do número de casos e das taxas de incidência em crianças de até 11 anos, com quadros mais graves do que os adultos. Nesta epidemia, os sinais de extravasamento plasmático foram mais frequentes do que os hemorrágicos nos menores de 18 anos. Hemoconcentração foi o sinal mais frequente entre os casos de febre hemorrágica do dengue, acometendo a maioria dos adolescentes e adultos (> 80%). Derrames cavitários e síndrome do choque do dengue foram mais frequentes em crianças menores de até 11 anos e hipoproteinemia nos lactentes. Apesar da magnitude da doença ter sido maior na área central e na área programática AP 5.3, esta com valores significativamente discrepantes de seus vizinhos da zona oeste da cidade, a área 5.1, também da zona oeste, destacou-se pela excessiva letalidade em lactentes e pré-escolares comparada a seus vizinhos, assim como a área 2.1 da zona norte na faixa etária dos escolares. Na direção inversa, com as menores taxas de letalidade, destaca-se a área 2.1 na zona sul.

Na epidemia de 2007/2008 na cidade do Rio de Janeiro, a reintrodução do vírus DENV-2 resultou em maior gravidade e em um grande aumento do número de casos em crianças, tornando-se um desafio clínico quanto aos critérios diagnósticos e tratamento mais adequado em pediatria, principalmente nos lactentes (Barreto e Teixeira, 2008). Existem algumas hipóteses para uma evolução mais grave do dengue em indivíduos ou populações. Uma delas é a teoria da infecção sequencial, onde na presença de anticorpos contra um

sorotipo específico, uma nova infecção por outro sorotipo deflagraria uma resposta inflamatória exacerbada (Halsted, 2006). Outras hipóteses incluem a maior virulência das cepas, particularmente do DENV-2 (Chen et al, 2008; Halsey, 2012), fatores ligados aos indivíduos, como doenças crônicas (Nguyen et al, 2013) e fatores genéticos (Blanton et al, 2008; Monteiro et al, 2012) e a faixa etária. As evidências sugerem que lactentes podem evoluir mais rapidamente para o choque (The et al, 2012), enquanto os adultos têm maior tendência a sangramento e envolvimento orgânico grave. Em um estudo na Nicarágua, que comparou a apresentação clínica segundo a faixa etária, observou-se maior incidência em crianças entre cinco e nove anos e maior gravidade em lactentes (Hammond et al, 2005).

Na população estudada, houve predomínio de casos do sexo feminino, da raça branca e de adultos. No Brasil, somente dois estudos compararam a etnia e o risco de contrair dengue. Os resultados mostraram que a raça branca teve risco 4.6 vezes maior para FHD, comparado às outras etnias (Teixeira et al, 2013; Blanton et al, 2008).

O aumento do número de casos de dengue assim como o das formas graves em menores de 15 anos corrobora os relatos de Barreto e Teixeira (2008) e está em consonância com o registrado nas Américas, ainda que em menor proporção do que na Ásia (Teixeira et al, 2013). A circulação do sorotipo DENV-3 assim como a de dois sorotipos diferentes na mesma epidemia DENV-2 e DENV-3 podem ter contribuído para essa maior gravidade (Halsted, 2006; Chen et al, 2008; Wichmann et al, 2004). A proporção de hospitalização foi de 95,7% entre os casos de dengue com complicações ou FHD. Entretanto, esta alta taxa pode ser explicada pelo fato de tratar-se de uma epidemia, com aumento da ocorrência de formas graves da doença e do acometimento da população pediátrica. Outros estudos obtiveram resultados semelhantes (Siqueira et al, 2005; Hammond et al, 2005).

As manifestações hemorrágicas foram mais frequentes nos adultos. Entre os menores de 18 anos, os escolares e adolescentes foram os mais acometidos. Um fator que poderia explicar essa evidência é o fato da contagem de plaquetas dos adultos ter sido menor do que em crianças. Essa afirmação foi corroborada com a menor mediana de plaquetas nas populações onde houve mais sangramentos.

O fato de hemoconcentração ter sido mais frequente em adultos e derrames cavitários, nos pré-escolares, foi confirmado em outros estudos. Um estudo no Vietnã e Tailândia também mostrou maior frequência de evolução para a SCD em crianças (The et al, 2012; Kittigul et al, 2007). Outro realizado na Nicarágua verificou maior sangramento em adultos e

maior extravasamento plasmático em crianças, porém dentre essas, os lactentes foram mais acometidos (Hammond et al, 2005). Entretanto, em estudo na Tailândia (Witayathawornwong et al, 2005) a faixa etária que evoluiu mais frequentemente com choque foi a dos escolares. Em nosso estudo, a evolução para o choque do dengue em lactentes e pré-escolares ocorreu em proporção similar a dos escolares.

O tipo de complicação clínica, dentre as possíveis no dengue com complicações foi diferente entre as faixas etárias. Alteração neurológica, disfunção cardiorrespiratória e contagem de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ foram mais frequentes nos adultos, enquanto o derrame cavitário e a hemorragia digestiva em menores de 18 anos. Dentre as complicações, as menos frequentes foram a alteração neurológica e a disfunção cardiorespiratória. Na literatura temos outro trabalho relatando como incomuns as complicações neurológicas com predomínio nos adultos (Neeraja et al, 2014; Weeratunga et al, 2014; Joob e Wiwanitkit, 2014).

A quase totalidade dos óbitos ocorreu nos casos graves da doença, tendo apenas um caso na febre da dengue. A maior taxa de letalidade foi na FHD com 7,7%, considerada alta mesmo para os casos graves (WHO, 2012). Quando estratificada segundo a faixa etária, os lactentes obtiveram a maior taxa, com 1,4%. O período de epidemia e a mudança no perfil etário, com o aumento do número de casos em crianças, apresentando uma doença cujo manejo clínico não era comum entre os pediatras, podem ter contribuído para tal. Outro estudo implica esses mesmos fatores, além da maior vulnerabilidade dos lactentes, como possíveis causas para essa alta taxa de óbito (Teixeira et al, 2013; Malhão, 2010).

A área programática 5.3 destacou-se pela alta taxa de incidência, o que pode ser explicado pelas extensas áreas de cobertura vegetal, inclusive com áreas de proteção ambiental. Apesar de alta incidência da AP 1.0, área central onde circulam pessoas de todas as regiões da cidade, inclusive às provenientes de áreas de elevada incidência de dengue, esta foi a área com a menor letalidade ($< 1\%$) em todas as faixas etárias, provavelmente pela maior concentração de unidades de saúde, inclusive às de maior nível de complexidade, e por estar mais bem servida pela rede de transportes públicos, facilitando o acesso aos serviços de saúde. Entretanto, esta área central e a AP 2.2 da zona norte tiveram taxas de mortalidade similares, formando um cluster, provavelmente pela concentração de aglomerados subnormais contíguos nestas áreas. Na área 5.3, no entanto, apesar do menor número de unidades de saúde, a letalidade também foi $< 1\%$, o que sugere melhor articulação entre os serviços de saúde. No caminho inverso, apesar da incidência ter sido menor na AP 5.1, foi a que

apresentou a mais alta taxa de letalidade. Diferenças nas condições locais de infraestrutura e profissionais das unidades de saúde da área, além de diferenças na gestão desses, podem ter contribuído para esse desfecho desfavorável, já que as características de IDH, número de unidades de saúde e rede de transporte se equivalem às áreas 5.1 e 5.3 (Prefeitura do Rio/Instituto Pereira Passos, 2010). A AP 3.2 que faz parte da zona norte e tem maior densidade populacional apresentou alta incidência entre os lactentes, pré-escolares e escolares, porém com letalidade para as mesmas faixas etárias <1% e de 1,1% em adultos, sendo o segundo valor mais alto.

As forças deste estudo referem-se ao grande tamanho amostral devido à oportunidade de analisar os dados obtidos rotineiramente pela vigilância epidemiológica da cidade e a extensão do banco de dados que nos possibilitou analisar as diferenças do perfil clínico em cinco faixas etárias, dos lactentes aos adultos. Ao que sabemos, este é o único estudo que avaliou de modo tão detalhado a variabilidade clínica entre adultos e crianças, bem como se houve a formação de clusters para quaisquer dos indicadores de morbidade e mortalidade analisados.

A base de dados do SINAN é um instrumento na consolidação de dados utilizado tanto pela vigilância epidemiológica como na geração de informações que norteiam as diretrizes das políticas públicas de controle do dengue. Portanto, a qualidade dos dados gera informações adequadas e deve ser sistematicamente avaliada. Em períodos epidêmicos, é plausível supor que haja uma supernotificação, particularmente dos casos mais graves, concomitante ao aumento da frequência de campos em branco ou registrados como ignorados.

Esse foi um estudo retrospectivo que utilizou dados de um sistema de informação (SINAN) coletados durante uma epidemia de dengue. Devido ao fato das perdas terem uma maior proporção da população entre 6-11 anos pode ter havido um viés, superestimando os dados para essa faixa etária. Entretanto, nossos resultados foram similares aos de outros estudos (Siqueira et al, 2005; Hammond et al, 2005). A confirmação laboratorial só foi possível em 39,4% do total de casos, e na totalidade dos casos de FHD já que é um dos critérios necessários para essa classificação. Isto provavelmente ocorreu por ser um período epidêmico, com alto volume de casos suspeitos. Para evitar este viés de seleção, optamos por incluir o critério de confirmação clínico-epidemiológico adotado pelo Ministério da Saúde. O período do estudo foi de epidemia, o que pode influenciar negativamente na qualidade dos dados devido a sobrecarga do sistema. Um estudo de confiabilidade do diagnóstico final do

dengue dos casos informados no SINAN em período de epidemia (2001-2002) relatou elevada proporção de informação digitada com o código específico de ignorado ou simplesmente campo em branco (Toledo et al, 2006). As notificações são preenchidas em todos os níveis de assistência em saúde. Mesmo no cenário de pacientes hospitalizados, um estudo avaliou a qualidade de dados da vigilância epidemiológica do dengue em Belo Horizonte e verificou um sub-registro de 37% dos casos no período de 1997 a 2002, oito vezes maior em hospitais conveniados do que nos públicos. A sensibilidade do sistema foi de 63% e o valor preditivo positivo de 43%, sendo os casos graves os mais notificados (Duarte e França, 2006).

Existem diferenças clínicas e laboratoriais no dengue entre adultos e crianças e dessas nas diversas faixas etárias. Os adultos tem maior tendência ao sangramento e plaquetopenia e as crianças ao extravasamento vascular. As formas graves da doença e os óbitos predominam nas crianças. A amostra, entretanto é homogênea e tem um grande número de casos. Sem vacinas eficazes até o momento, o controle da morbimortalidade do dengue depende de políticas públicas direcionadas. Mais estudos, principalmente prospectivos avaliando as diferentes apresentações entre adultos e crianças se fazem necessários, inclusive comparando as faixas etárias pediátricas. A avaliação sistemática dos instrumentos que consolidam os dados sobre o dengue é importante para a geração de informação adequada com consequente visão e resolução adequada do problema.

Referências Bibliográficas

Barreto ML, Teixeira MG. Dengue in Brazil: Epidemiological situation and contribution to a research agenda. *Estudos Avançados*. 2008;22(64):53-72.

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7.

Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PRS et al. Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:762-5.

Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico- Adultos e Crianças. 3ª edição – série A. Normas e Manuais Técnicos, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 5, de 22 de fevereiro de 2006. Dispõe sobre a Lista de Doenças de Notificação Compulsória. *Diário Oficial da União*, 2006a; 22 fev.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Rotinas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança – 4ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Brasil. Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento. Desenvolvimento humano e IDH. Disponível em: <http://www.pnud.org.br>. Acessado em 05 de janeiro de 2015.

Coordenação de Vigilância em Ambiente e Saúde (CVAS) – Município do Rio de Janeiro. Áreas programáticas. Disponível em: <http://cvasrio.blogspot.com.br/2012/02/areas-programaticas-bairros.html>. Acessado em 30 de dezembro de 2014.

Chen HL, Lin SR, Liu HF, King CC, Hsich SC, Wang WK. Evolution of dengue virus type 2 during two consecutive outbreaks with an increase in severity in southern Taiwan in 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(4):495-504.

Duarte HHP, França EB. Qualidade dos dados da vigilância epidemiológica da dengue em Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Publica.* 2006;40(1):134-42.

Gubler DJ. Dengue urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Trop Med Health.* 2011;39(4):S3-11.

Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, et al. Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1638.

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

Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L. et al. 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):1063-70.

IBGE – Instituto Brasileira de Geografia e Estatística. Estatística – Censo 2010. IBGE – IPP. Disponível em: www.armazemdedados.rio.rj.gov.br Acessado em 30 de dezembro de 2014.

Joob B, Wiwanitkit. Neurological manifestations of dengue. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2014;12(2):195

Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *Journal of Clinical Virology.* 2007;39(2):76-81.

Malhão TA, Sobre mortalidade durante epidemia de dengue: região metropolitana do Rio de Janeiro, 2007-2008. Rio de Janeiro: UFRJ/Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, 2010. 103 f.: il.

Martínez E. Dengue. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, cap.1-4: 11-174.

Monteiro SP, Brasil PEAA, Cabello GMK, Souza RV, Brasil P, Georg I et al. HLA-A*01 allele: a risk factor for dengue haemorrhagic fever in Brazil's population. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(2):224-30.

Moraes GH, Duarte EC. Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil, 2000-2005. Cad. Saúde Pública. 2009;25(11):2354-64.

Neeraja M, Lakshmi V, Teja VD, Lavanya V, Priyanka EN, Subhada K et al. Unusual and rare manifestations of dengue during a dengue outbreak in a tertiary care hospital in South India. Travel Med Infect Dis. 2014;12(2):189-93.

Nguyen NM, Kiena DTH, Tuana TV, Quyena NTH, Trana CNB, Thia LV et al. Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. PNAS. 2013;110(22):9072–9077.

Prefeitura do Rio de Janeiro – Instituto Pereira Passos. Disponível em <http://www.armazemdedados.rio.rj.gov.br/arquivos>. Acessado em 09 de dezembro de 2014.

Siqueira-JR J. B, Martelli CMT, Coelho GE, Simplício ACR, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. Emerg Infect Dis, 2005;11(1):48-53.

Teixeira MG, Siqueira JB, Jr., Ferreira GL, Bricks L, Joint G (2013) Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. PLoS Negl Trop Dis 7: e2520.

The TD, Thu TLT, Minh DN, Van NT, Tinh HT, Vinh CNV et al. Clinical Features of Dengue in a Large Vietnamese Cohort: Intrinsically Lower Platelet Counts and Greater Risk for Bleeding in Adults than Children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):e1679.

Toledo ALA, Escosteguy CC, Medronho RA, Andrade FC. Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(5):933-40.

Weeratunga PN, Caldera MC, Gooneratne IK, Gamage R, Perera P. Neurological manifestations of dengue: a cross sectional study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12(2):189-93.

WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 1997:1-84.

WHO. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2012:1-35.

Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. 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*. 2004;9(9):1022-9.

Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2005 jul; 36(4): 896-900.

5.2 Artigo 2: Clinical and Laboratory Signs Associated with Severe Dengue in Hospitalized Children in Rio de Janeiro, Brazil (submetido em inglês à Archives of Diseases in Childhood)

Clinical and laboratorial signs associated to severe dengue in hospitalized children

Sheila Moura Pone. Pediatric Department, National Institute of Women, Children and Adolescents Health Fernandes Figueira, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Yara Hahr Marques Hökerberg. Laboratory of Clinical Epidemiology, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Raquel de Vasconssellos Carvalhaes de Oliveira. Laboratory of Clinical Epidemiology, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Regina Paiva Daumas. Germano Sinval Faria School Health Center, National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Tamiris Moura Pone. Pediatric Department, National Institute of Women, Children and Adolescents Health Fernandes Figueira, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Marcos Vinicius da Silva Pone. Pediatric Department, National Institute of Women, Children and Adolescents Health Fernandes Figueira, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Patricia Brasil. Laboratory of Acute Febrile Illnesses, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author: Dr. Sheila Moura Pone. Av. Rui Barbosa, 716, 4th floor, Flamengo, 22250-020, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel/Fax: +55 21 25541846. E-mail:

spone@iff.fiocruz.br.

Keywords: Severe dengue; Children; Sensitivity and Specificity; Latin America

Word count: 2325

ABSTRACT

Background: Predictors of severe dengue in children are inconsistent across study results.

Aim: To evaluate the validity of clinical and laboratory signs to severe dengue in hospitalized children.

Methods: Retrospective cohort of children (< 18 years) hospitalized with dengue diagnosis (2007-2008). Severe dengue was defined as death or use of advanced life support therapy. We calculated accuracy measures and area under the ROC curve.

Results: Of the total (n=145), 53.1% were female, median age was 8.7 years (interquartile Interval IQI=7.2-11.2) and 15.9% evolved to severe dengue. History of bleeding (epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding) and severe hemorrhage (pulmonary or gastrointestinal bleeding) in physical examination were more frequent in severe cases ($p < 0.01$), but with poor accuracy (Positive Likelihood Ratio=1.89 and 3.89; Negative Likelihood Ratio=0.53 and 0.60, respectively). Despite statistical significance ($p < 0.05$), both groups presented thrombocytopenia. Serum albumin was lower in severe cases ($p < 0.01$). Lethargy had the best accuracy (Positive Likelihood Ratio PLR>19 and Negative LR<0.6). Pleural effusion and abdominal distension had higher sensitivity (se=82.6%). Platelets count, hematocrit and hemoglobin parameters had AUC<0.5. **Conclusions:** Lethargy, abdominal distension, pleural effusion and hypoalbuminemia were the best predictors of severe dengue in hospitalized children, while bleeding, severe hemorrhage, hemoconcentration and thrombocytopenia did not reach adequate diagnostic accuracy. In pediatric referral hospitals, the absence of hemoconcentration does not imply absence of plasma leakage, particularly in children with previous fluid replacement. These findings may contribute to the clinical management of dengue in children at referral hospitals.

Introduction

Dengue is an acute febrile disease caused by a flavivirus, with four known serotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4). In 2013, the worldwide estimate of dengue infection was 390 million people, 96 million of whom were symptomatic [1]. In Brazil, from 2000 to 2010 there was an increase in dengue incidence, accompanied by a proportional increase in severe cases [2]. Dengue has mainly affected the adult population in Brazil, but the epidemic in 2008 showed an increased incidence in individuals under 15 years of age, with a higher proportion of severe cases in this age bracket [23].

The four serotypes can lead to variable clinical presentations, ranging from asymptomatic to severe forms [4]. Infants and preschoolers frequently present an undifferentiated febrile disease [5]. Coryza, seizures, nausea, vomiting, exanthema, and petechiae are more frequent in children under 2 years of age [6]. In children under 5 years, the severe form can be the initial clinical manifestation [7]. Signs of hypoperfusion like cold skin, oliguria, and slow capillary refill can appear suddenly after a few days of the febrile phase [8].

In 1997, the World Health Organization (WHO) established a classification of dengue cases into: dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF). DHF is subdivided into four stages of severity, stages III and IV defined as dengue shock syndrome (DSS). In 2009, the WHO proposed a new classification, dengue and severe dengue, in which dengue is subdivided according to the presence or absence of the following warning signs: abdominal pain, persistent vomiting, edema, mucosal bleeding, lethargy, irritability, hepatomegaly (> 2 cm), and increased hematocrit concurrent with decreased platelet count [9]. This new classification aimed at simplification and to change the focus from hemorrhage to plasma leakage, the principal factor in pathogenesis of the severe forms [10].

The WHO and Brazilian Ministry of Health adopted the use of warning signs for clinical case management [911], although their evidence as predictors of severity is not consistent, especially in children [12]. Signs and symptoms most frequently associated with severity in children were: spontaneous bleeding, hepatomegaly, and signs of plasma leakage, such as ascites and pleural effusion [1428]; abdominal pain [1314]; hemoconcentration and thrombocytopenia [15-18] and elevated plasma levels of the liver enzyme SGOT [1417]. The majority of studies defined platelet count below 50 thousand per mm^3 as a sign of poor prognosis [151618]. Potts et al [19] found that leucocyte count and thrombocytopenia are less significant for predicting severity, with the latter more important for the dengue diagnosis.

The use of warning signs in dengue was proposed for early detection of potentially severe cases for timely treatment, avoiding unnecessary hospitalizations, to decrease the case-fatality of this disease [911]. However, various clinical and epidemiological aspects have still not been completely elucidated, especially in children. In Brazil, the 2008 epidemic showed more severe cases in children with the primary infection [2], contrary to studies in Asia that showed an association between secondary infection and severity [20]. Although a meta-analysis of 37 international studies showed an inversely proportional association between age and DSS, the studies were highly heterogeneous, probably due to wide variability in age brackets in the study populations [20]. In this study, although hemorrhage appeared as a predictor of severity, this sign was not frequent in children [15]. Finally, the majority of the validation studies [20] on warning signs for dengue used as the reference standard the WHO criterion for DHF (1997)[9], which includes many of the signs and symptoms tested as predictors, thus committing an incorporation bias of diagnostic studies, with a tendency to overestimate accuracy measurements [2122].

This study aimed to evaluate the validity of predictive clinical and laboratory factors for severe dengue in a cohort of children hospitalized during the 2007 to 2008 epidemic in the city of Rio de Janeiro, Brazil.

Methods

During the epidemic of 2007-2008, 36.648 dengue cases were reported to the health information system of the Rio de Janeiro city; 16.365 were under 18 years of age, of which 5.369 were hospitalized. The serotypes circulating were DENV-2 and DENV-3.

This was a retrospective cohort study in a pediatric referral hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil. The study included all children and adolescents (from 2 months to 18 years) hospitalized with a confirmed diagnosis of dengue during the epidemic from November 2007 to May 2008. We excluded cases with a clinical picture consistent with shock on the day of hospital admission, defined as the presence of narrow pulse pressure, arterial hypotension for age associated with cyanosis, lethargy, or coma^{25,26}; lack of information from (or lack of access to) the patient's medical chart; or clinical and/or laboratory evidence of other acute febrile diseases such as pneumonia, acute otitis media, and sinusitis. The study was approved by two local research ethics committees.

Dengue diagnosis was defined according to Brazilian Ministry of Health criteria [2324]. A case was considered confirmed when it met the following criteria: a positive sample in the

detection of viral RNA by RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) for IgM antibodies; IgM or IgG seroconversion in paired samples, by ELISA; or by the clinical-epidemiological criterion: clinical picture consistent with dengue, epidemiological link to confirmed dengue case, and absence of laboratory confirmation of other diagnoses consistent with the age bracket [2324]. Data collection in medical charts was done by medical students or pediatricians trained for this purpose, using a standardized form for the study. To minimize the incorporation bias [2122], we excluded cases with shock syndrome on the day of hospital admission and we defined the outcome variable “severe dengue” as the occurrence of death or the use of amines, inotropes, colloids, mechanical ventilation, non-invasive ventilation, peritoneal dialysis or hemodialysis, not considered under the classifications prevailing at the time [23]. The explanatory variables included socio-demographic data, clinical history, physical examination on the first day of hospitalization, and first hematological and biochemical laboratory test results. Arterial hypotension was defined according to age bracket: systolic pressure (SAP) <100 mmHg for children ≥ 12 years, SAP < 95mmHg for ≥ 6 to < 12 years, SAP < 90 mmHg for ≥ 2 to < 6 years, SAP < 85 mmHg for ≥ 1 to < 2 years, and SAP < 70 mmHg for ≥ 6 months to < 1 year [11]. In anamnesis, history of asthma was not clinically classified; bleeding was defined by a history of epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding. In physical examination severe hemorrhage was defined by gastrointestinal or pulmonary bleeding; pleural effusion was confirmed by chest X-ray or ultrasound. Serum albumin was evaluated as a continuous and as a dichotomous variable. For the last, we used the cutoff point of 3.0 g/dl, above this there is no indication for albumin administration. Liver injury was evaluated through Aspartate aminotransferase (AST > 40 UI/l) and alanine aminotransferase (ALT > 56 UI/l).

The data were keyed in to EpiData 3.1 and analyzed in Stata 13. We calculated frequencies and proportions for the categorical variables and medians with the respective interquartile intervals (IQI) for age, time of fever until onset of symptoms, and hematological and biochemical laboratory parameters. The association between these variables and dengue severity was assessed using Fisher’s exact test for categorical variables and Mann-Whitney test for continuous variables (non-normal distribution). When the association was statistically significant ($p < 0.05$), accuracy measures were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed for the continuous variables in order to estimate the area under the curve (AUC). For the categorical variables, we calculated sensitivity (Se), specificity (Sp), predictive values (PPV, NPV), and positive and negative likelihood ratios (PLR, NLR) for

severe dengue. Adequate values were defined as PLR > 5 and NLR close to zero. The 95% confidence intervals (95%CI) were calculated for the accuracy measures.

Results

Of the total of 164 children hospitalized with suspicion of dengue, 19 were excluded: one dengue diagnosis was ruled out by laboratory results, three already presented a clinical condition consistent with dengue shock syndrome at the time of hospitalization, and 15 were ruled out due to the diagnosis of other diseases or lack of information on the patient chart (Figure 1). The final sample included 145 patients, the majority female (53.1%), black or brown (56.6%), residing in the city of Rio de Janeiro (74.5%), and with at least one prior medical consultation (88.3%). Median age was 8.7 years (IQI 7.2 – 11.2). Only three patients had a previous history of dengue, of which none was classified as severe dengue. Of the total of 145 cases, 97 were confirmed by laboratory and 48 by the clinical-epidemiological criterion.

[FIGURE 1]

Patients that evolved to severe dengue represented 15.9% of the sample. In this group of patients, median age was lower (Severe: Md=7.8, IQI= 6.9–8.7; Non-severe: Md=9.3, IQI=7.2– 11.6; p-value=0.04) and duration of fever in days was lower in this subgroup of patients (Severe: Md=3.0, IQI= 2.0–4.5; Non-severe: Md=4.0, IQI=3.0–5.0; p-value=0.062). History of asthma (p=0.051), report of lethargy or bleeding, and the identification of lethargy, dyspnea, irritability, bleeding, abdominal distension, edema, altered breath sounds, or pleural effusion on physical examination at hospital admission were more frequent in patients with severe outcomes (Tables 1 and 2).

[TABLE 1]

[TABLE 2]

Cases that evolved to severe dengue presented lower values of hematocrit, hemoglobin, platelet count and serum albumin than those classified as non-severe, while leukocyte count was higher in severe dengue. In both groups, AST levels were elevated while ALT were under the normal range (p>0.05) (Table 3).

[TABLE 3]

Although present in only half of the severe cases, lethargy, reported in the history or identified in the initial physical examination, was the single clinical sign with the highest positive likelihood ratios (LR+= 21.2 and 19.4, respectively) (Tables 4 and 5). Presence of irritability

and history of asthma were associated with a moderate increase in the likelihood of evolving to severe dengue (LR+= 5.3 and 6.63, respectively). Pleural effusion and abdominal distension were the signs with the highest sensitivity (82.6%) and negative predictive value (95.3% and 96.1%), besides showing the lowest LR- (0.26 and 0.22). The area under the curve for total leukocyte count was 0.645 (0.526 – 0.765). The duration of fever and other laboratory values presented $AUC \leq 0.5$ (data not shown). Abdominal distension and pleural effusion were the signs with the highest sensitivity (Se=82.6%) and negative predictive value (96.1% and 95.3%, respectively), besides showing the lowest negative likelihood ratios (0.22 and 0.26, respectively).

[TABLE 4]

[TABLE 5]

Discussion

This study showed that lethargy, reported in the history or identified in the physical examination, was the clinical sign that best discriminates severe dengue. History of asthma and irritability showed moderate positive likelihood ratios, involving increased probability of severe dengue when present. Pleural effusion and abdominal distension showed the lowest negative likelihood ratios, meaning that patients without these signs at hospital admission were less likely to evolve to severe dengue. However, the clinical evolution corroborates the importance of early diagnosis, considering the rapid evolution of dengue, in which the most critical period is defervescence [2526]. Bleeding was more frequent in severe cases but did not reach good accuracy.

Our results are similar to those of other studies demonstrating that lethargy [2027], irritability [20], abdominal distension, and pleural effusion [1428] were good predictors of severity. However, hematocrit was lower in severe patients. This finding can be explained by the fact that 88.3% of our patients were referred from other health services and may have received fluid replacement prior to hospitalization. A study conducted in Dominican Republic found that anemia was associated with severe dengue [29].

The serum albumin was lower in the severe group, which was also found in another Brazilian study [30]. This result is in accordance with the pathogenesis of dengue, in which the endothelial lesion with resulting plasma leakage is the most important marker for evolution to severe forms, especially in children [31]. The high AST serum levels in our pediatric sample was in accordance with two other studies [3032].

In our study, although bleeding was more frequent in severe cases, both groups presented thrombocytopenia. The absence of association between thrombocytopenia and bleeding was also found in a sample of hospitalized children from Sri Lanka [32]. Leukocyte count was higher in severe dengue, which association was not consistent in two other studies [3233].

The current study has strengths and limitations. The study's strength is the evaluation of a wide set of clinical signs and symptoms and laboratory results using currently recommended accuracy measures [3435]. In addition, the criterion adopted in this study for severe dengue was defined by death or the interventions, thus minimizing the diagnostic incorporation bias. The majority of the studies [141720] were limited to assessing the odds ratio and adopting composite criteria consisting of one or more predictive variables. Our sample size was similar to other hospital-based studies in children [303233]. However, there were also some limitations such as overestimation of the diagnostic accuracy of pleural effusion, the presence of which can be determinant for the use of mechanical ventilation. The study was also retrospective [34], and generalization of the results is limited to hospitalized children.

In conclusion, this study showed that lethargy, abdominal distension, and pleural effusion were the signs with the greatest diagnostic accuracy, and that bleeding; severe hemorrhage, hemoconcentration, and thrombocytopenia were not predictive of severity in our setting. Thus, in pediatric referral hospitals, the absence of hemoconcentration does not imply absence of plasma leakage, particularly in patients who have received previous fluid replacement. In this setting, hypoalbuminemia and pleural effusion represented better markers of severe dengue.

These findings can contribute to knowledge on dengue epidemiology in children admitted at pediatric referral hospitals. Future prospective studies should include children in initial stages of the disease to identify earlier signs of severity, more adequate for case management in primary care.

References

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;**496**(7446):504-7 doi: 10.1038/nature12060[published Online First: Epub Date].
2. Teixeira MG, Siqueira JB, Jr., Ferreira GL, et al. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;**7**(12):e2520

3. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Epidemiológico da Dengue. Análise de situação e tendências - 2010. In: Secretaria de Vigilância em Saúde, ed.: Ministério da Saúde, 2010.
4. Sabchareon A, Sirivichayakul C, Limkittikul K, et al. Dengue infection in children in Ratchaburi, Thailand: a cohort study. I. Epidemiology of symptomatic acute dengue infection in children, 2006-2009. *PLoS neglected tropical diseases* 2012;**6**(7):e1732
5. Chan M, Johansson MA. The incubation periods of Dengue viruses. *PloS one* 2012;**7**(11):e50972
6. Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2005;**36**(4):896-900
7. Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, et al. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;**82**(2):330-6
8. Halstead SB, Lum LC. Assessing the prognosis of dengue-infected patients. *F1000 medicine reports* 2009;**1**
9. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009:146.
10. Horstick O, Farrar J, Lum L, et al. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. *Pathogens and global health* 2012;**106**(2):94-101
11. Brasil. Dengue: diagnóstico e manejo clínico- adulto e criança. 4 ed: Ministério da Saúde,, 2011.
12. Halstead SB. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatrics and international child health* 2012;**32 Suppl 1**:5-9
13. Giraldo D, Sant'Anna C, Perisse AR, et al. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2011;**105**(10):601-3
14. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, et al. Development of dengue infection severity score. *ISRN pediatrics* 2013;**2013**:845876
15. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2005;**73**(6):1059-62
16. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol* 2007;**39**(2):76-81

17. Potts JA, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;**83**(4):781-8
18. Tanner L, Schreiber M, Low JG, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS neglected tropical diseases* 2008;**2**(3):e196
19. Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS neglected tropical diseases* 2010;**4**(8):e769
20. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;**7**(9):e2412
21. Kohn MA, Carpenter CR, Newman TB. Understanding the direction of bias in studies of diagnostic test accuracy. *Acad Emerg Med* 2013;**20**(11):1194-206
22. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2004;**140**(3):189-202
23. Brasil. *Guia de vigilância epidemiológica*. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
24. Brasil. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
25. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerging infectious diseases* 2002;**8**(12):1474-9 doi: 10.3201/eid0812.020170[published Online First: Epub Date]].
26. Thein S, Aung MM, Shwe TN, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1997;**56**(5):566-72
27. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* 2007;**90**(2):272-7
28. Gupta P, Khare V, Tripathi S, et al. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. *Journal of infection in developing countries* 2010;**4**(3):150-5
29. Mena Lora AJ, Fernandez J, Morales A, et al. Disease severity and mortality caused by dengue in a Dominican pediatric population. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2014;**90**(1):169-72 doi: 10.4269/ajtmh.13-0440[published Online First: Epub Date]].
30. Pires Neto RJ, de Sa SL, Pinho SC, et al. Dengue infection in children and adolescents: clinical profile in a reference hospital in northeast Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de*

Medicina Tropical 2013;**46**(6):765-8 doi: 10.1590/0037-8682-1716-2013[published Online First: Epub Date]].

31. Elling R, Henneke P, Hatz C, Hufnagel M. Dengue fever in children: where are we now? The Pediatric infectious disease journal 2013;**32**(9):1020-2 doi: 10.1097/INF.0b013e31829fd0e9[published Online First: Epub Date]].

32. Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VG, et al. Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. Archives of disease in childhood 2006;**91**(5):396-400 doi: 10.1136/adc.2005.085191[published Online First: Epub Date]].

33. Khan E, Kisat M, Khan N, et al. Demographic and clinical features of dengue fever in Pakistan from 2003-2007: a retrospective cross-sectional study. PloS one 2010;**5**(9):e12505 doi: 10.1371/journal.pone.0012505[published Online First: Epub Date]].

34. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ (Clinical research ed 2003;**326**(7379):41-4

35. Habbema JDF, Eijkemans R, Krijnen P, Knottnerus JA. Analysis of data on the accuracy of diagnostic tests. In: Knottnerus JA, ed. The evidence base of clinical diagnosis. London: BMJ Books, 2002:226.

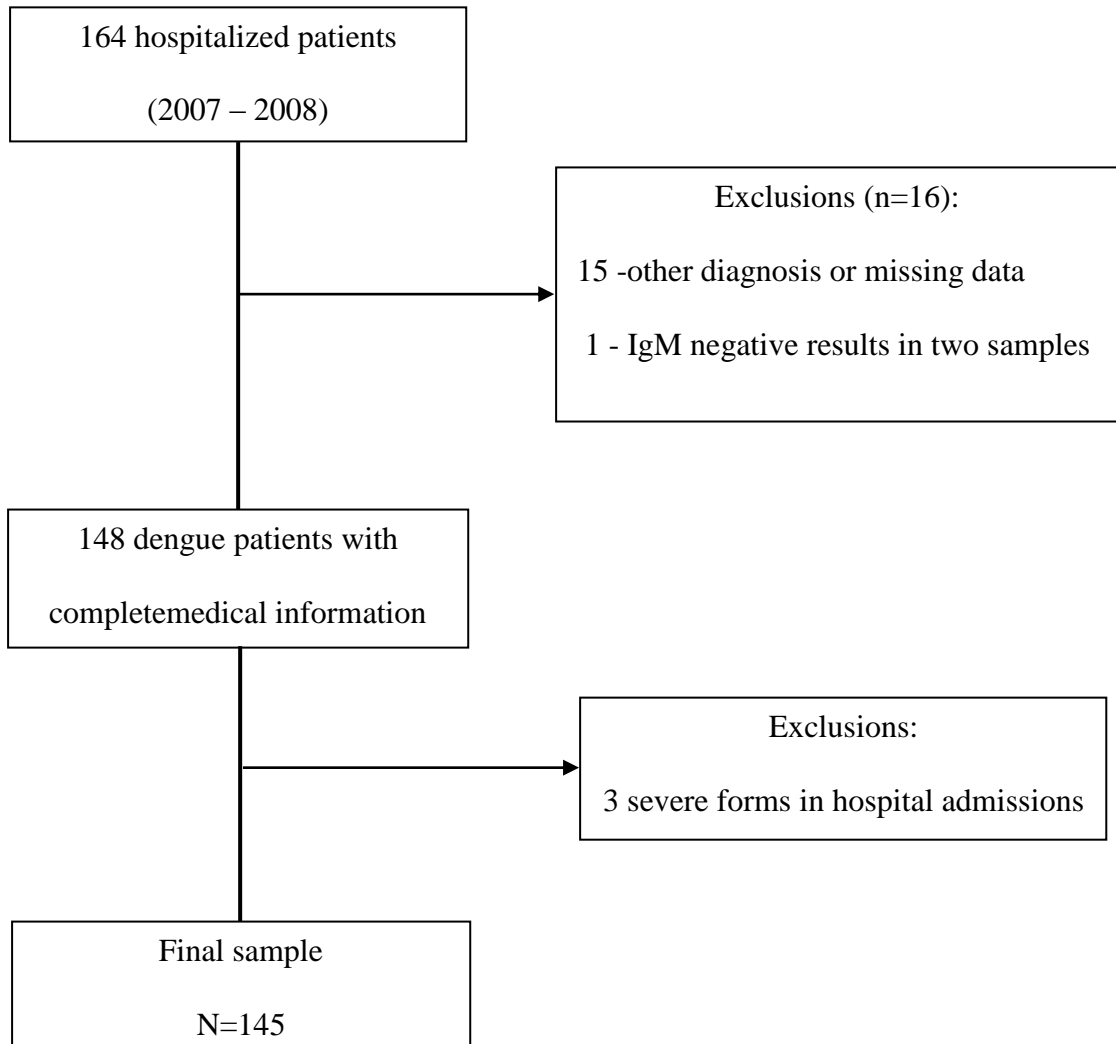
Figure 1. Flow chart of the study sample

Table 1. Clinical history of hospitalized children by severe dengue^a, 2007 – 2008.

Variables	Severe (N=23)		Non severe (N=122)		P-value ^b
	n	%	n	%	
Asthma	3	13.0	3	2.5	0.050
Headache	13	56.5	68	55.7	0.566
Retro-orbital pain	3	13.0	12	9.8	0.708
Prostration	12	52.2	37	30.3	0.055
Myalgia	7	30.4	39	32.0	1.000
Arthralgia	3	13.0	4	3.3	0.080
Exanthema	4	17.4	19	15.6	0.763
Petechiae	7	30.4	29	23.8	0.599
Anorexia	8	34.8	42	34.4	1.000
Vomiting	17	73.9	95	77.9	0.786
Itching	4	17.4	24	19.7	1.000
Lethargy	12	52.2	3	2.5	<0.001
Bleeding ^c	15	65.2	42	34.4	0.009
Dyspnea	3	13.0	7	5.7	0.197
Abdominal pain	17	73.9	83	68.0	0.633
Diarrhea	7	30.4	27	22.1	0.424
Coughing	2	8.7	12	9.8	1.000
Hypotension	2	8.7	6	4.9	0.613
Dizziness	2	8.7	7	5.7	0.635

^a Criterium: death, use of amines, inotropes, colloids, non-invasive or mechanical ventilation, peritoneal dialysis or hemodialysis. ^b Fisher exact test. ^cHistory of epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding.

Table 2. First clinical exam by severe dengue^a, 2007- 2008.

Physical exam	Severe (N=23)		Non Severe (N=122)		P-value ^b
	N	%	n	%	
Exanthema	2	8.7	12	9.8	1.000
Petechiae	8	34.8	41	33.6	1.000
Dyspnea	7	30.4	11	9.0	0.010
Dehydration	5	21.7	33	27.0	0.797
Lethargy	11	47.8	3	2.5	<0.001
Irritability	5	21.7	4	3.3	0.005
Severe hemorrhage ^c	11	47.8	15	12.3	<0.001
Abnormal breath sounds	18	78.3	42	34.4	<0.001
Pleural effusion ^d	19	82.6	40	32.8	<0.001
Abdominal pain	18	78.3	81	66.4	0.333
Hepatomegaly	9	39.1	28	23.0	0.120
Abdominal distension	19	82.6	24	19.7	<0.001
Edema	11	47.8	20	16.4	0.002

^a Criterium: death, use of amines, inotropes, colloids, non-invasive or mechanical ventilation, peritoneal dialysis or hemodialysis. ^b Fisher exact test. ^cGastrointestinal or pulmonary bleeding. ^dConfirmed by chest X-ray or ultrasound.

Table 3. Median and interquartile interval (IQI) of the first laboratorial exam by severe dengue^a, 2007-2008.

Variables	Severe (N=23)		Non severe (N=122)		P-value ^b
	N	Median (IQI)	n	Median (IQI)	
Hematocrit (%)	23	36.0 (31.8 – 41.0)	122	40.6 (36.7 – 44.4)	0.008
Hemoglobin	23	12.9 (11.1 – 14.3)	116	13.9 (12.5 – 15.2)	0.019
Leucocytes (x1000 per mm ³)	23	6.79 (4.31 – 8.84)	119	5.0 (3.3 – 6.97)	0.028
Platelets (x1000 per mm ³)	23	34.0 (20.0 – 44.0)	122	36.95 (27.0 – 76.8)	0.049
AST (UI/l)	22	81.0 (67.0 – 118.0)	98	84.0 (58.0 – 118.0)	0.812
ALT (UI/l)	21	32.0 (25.0 – 80.0)	97	37.0 (23.0 – 64.0)	0.819
Serum albumin (g/dl)	21	2.7 (2.3 – 3.0)	104	3.3 (3.0 – 3.7)	< 0.001

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase

^a Criterium: death, use of amines, inotropes, colloids, non-invasive or mechanical ventilation, peritoneal dialysis or hemodialysis. ^b Mann-Whitney test.

Table 4. Accuracy of clinical signs and symptom reported in the anamnesis for severe dengue^a, 2007-2008.

Variables	Se % (95% CI)	Sp % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
Hystory of ashma	13.0 (2.8 – 33.6)	97.5 (93.0 – 99.5)	50.0 (11.8 – 88.2)	85.6 (78.7 – 91.0)	5.30 (1.14 – 24.70)	0.89 (0.76 – 1.05)
Lethargy	52.2 (30.6 – 73.2)	97.5 (93.0 – 99.5)	80.0 (51.9 – 95.7)	91.5 (85.4 – 95.7)	21.2 (6.49 – 69.30)	0.49 (0.32 – 0.75)
Bleeding ^b	65.2 (42.7 – 83.6)	65.6 (56.4 – 73.9)	26.3 (15.5 – 39.7)	90.9 (82.9 – 96.0)	1.89 (1.29 – 2.79)	0.53 (0.30 – 0.94)

Se: Sensitivity; Sp: Specificity; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value; PLR: Positive Likelihood Ratio; NLR:

Negative Likelihood Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval. ^aCriterion: death, use of amines, inotropes, colloids, non-invasive or mechanical ventilation, peritoneal dialysis or hemodialysis. ^b History of epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding.

Table 5. Accuracy of clinical signs and symptom identified in the first physical examination for severe dengue^a, 2007-2008.

Variables	Se % (95% CI)	Sp % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
Dyspnea	30.4 (13.0 – 52.9)	91.0 (84.4 – 95.4)	38.9 (17.3 – 64.3)	87.4 (80.3 – 92.6)	3.38 (1.46 – 7.79)	0.76 (0.58 – 1.01)
Lethargy	47.8 (26.8 – 69.4)	97.5 (93.0 – 99.5)	78.6 (49.2 – 95.3)	90.8 (84.5 – 95.2)	19.40 (5.88 – 64.30)	0.54 (0.36 – 0.79)
Irritability	21.7 (7.5 – 43.7)	96.7 (91.8 – 99.1)	55.6 (21.2 – 86.3)	86.8 (79.9 – 92.0)	6.63 (1.92 – 22.8)	0.81 (0.65 – 1.01)
Severe hemorrhage ^b	47.8 (26.8 – 69.4)	87.7 (80.5 – 93.0)	42.3 (23.4 – 63.1)	89.9 (83.0 – 94.7)	3.89 (2.06 – 7.36)	0.60 (0.40 – 0.88)
Abnormal breath sounds	78.3 (56.3 – 92.5)	65.6 (56.4 – 73.9)	30.0 (18.8 – 43.2)	94.1 (86.8 – 98.1)	2.27 (1.64 – 3.15)	0.33 (0.15 – 0.73)
Pleural effusion ^c	82.6 (61.2 – 95.0)	67.2 (58.1 – 75.4)	32.2 (20.6 – 45.6)	95.3 (88.5 – 98.7)	2.52 (1.84 – 3.46)	0.26 (0.10 – 0.64)
Abdominal distension	82.6 (61.2 – 95.0)	80.3 (72.2 – 87.0)	44.2 (29.1 – 60.1)	96.1 (90.3 – 98.9)	4.20 (2.80 – 6.29)	0.22 (0.09 – 0.53)
Edema	47.8 (26.8 – 69.4)	83.6 (75.8 – 89.7)	35.5 (19.2 – 54.6)	89.5 (82.3 – 94.4)	2.92 (1.62 – 5.24)	0.62 (0.42 – 0.93)
Serum albumin < 3.0 g/dl	60.9 (38.5 – 80.3)	78.7 (70.4 – 85.6)	35.0 (20.6 – 51.7)	91.4 (84.4 – 96.0)	2.86 (1.78 – 4.58)	0.50 (0.30 – 0.84)

Se: Sensitivity; Sp: Specificity; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value; PLR: Positive Likelihood Ratio; NLR: Negative Likelihood Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval. ^aCriterion: death, use of amines, inotropes, colloids, non-invasive or mechanical ventilation, peritoneal dialysis or hemodialysis. ^bGastrointestinal or pulmonary bleeding. ^cConfirmed by chest X-ray or ultrasound.

6 COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÃO DA TESE

A epidemia de dengue no município do Rio de Janeiro ocorrida em 2007/2008 destacou-se pelo aumento do número de casos e da gravidade desses nos menores de 15 anos. A prática clínica vivida com essa situação pelos pediatras, inclusive por mim, gerou uma necessidade de conhecer e quantificar os fenômenos que víamos no cuidado das crianças acometidas. A elaboração dessa tese foi estimulada a partir dessa prática. O primeiro artigo foi elaborado devido o objetivo de utilização do SINAN como banco de dados, de expondo e discutindo as possibilidades e limitações do sistema, visando sempre uma possibilidade de divulgar e discutir o manejo clínico do dengue, na busca de menor morbimortalidade. A experiência clínica vivida especificamente por mim no cuidado de um grupo de crianças internadas em um hospital terciário gerou o segundo artigo, na tentativa de quantificar e verificar se as características do dengue em crianças eram realmente diferentes do que se sabia em adultos.

Os estudos elaborados tem limitações, como por exemplo, serem retrospectivos, a possibilidade de viés pelo alto índice de dados faltantes no SINAN e consequente exclusão de casos, o período epidêmico e a análise de população específica (pacientes internados em hospital de alta complexidade). Porém também apresenta forças, como o grande tamanho amostral do primeiro artigo, a oportunidade de analisar os dados obtidos rotineiramente pela vigilância epidemiológica, e a análise das diferenças do perfil clínico em cinco faixas etárias, dos lactentes aos adultos. Ao que sabemos, este é o único estudo que avaliou de modo tão detalhado a variabilidade clínica entre adultos e crianças, bem como se houve a formação de clusters para quaisquer dos indicadores de morbidade e mortalidade analisados.

De acordo com os objetivos propostos, as conclusões da tese foram:

- O município do Rio de Janeiro na epidemia de 2007/2008 manteve o maior número de casos em adultos, porém, com um aumento da incidência em crianças, especialmente em escolares.
- Houve autocorrelação das áreas programáticas em relação à incidência, mortalidade e letalidade. A AP 5.3 teve comportamento distinto das demais em relação à incidência, enquanto as AP 4.0 em lactentes, 5.1 em pré-escolares, 2.1 e 2.2 em escolares e 5.3 em adultos, quanto à letalidade.

- O Sistema de informação do dengue apresentou falhas na qualidade dos dados, predominando os itens onde o preenchimento das fichas não foi realizado.
- As crianças, como os adultos, também apresentaram hemorragia como manifestação clínica, principalmente na forma de petéquias; e o extravasamento plasmático foi mais frequente em menores de 18 anos, representado na maioria dos casos como derrame cavitário.
- Os escolares foram a faixa etária de maior incidência enquanto os lactentes, os de maior letalidade.
- Entre as crianças hospitalizadas, sangramento, sonolência e irritabilidade no momento da admissão associaram-se à evolução para quadros graves e o derrame cavitário foi superior à hemoconcentração como sinal de extravasamento plasmático nessa população.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA TESE

Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health*. 2011;16(8):936-48.

Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Bernardo L, et al. Dengue hemorrhagic fever caused by sequential dengue 1-3 virus infectious over a long time interval: Havana epidemic, 2001-2002. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Dec; 75(6): 1113-7.

American Heart Association ,2005. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care of pediatric and neonatal patients: Pediatric advanced life support. *Pediatrics*. 2006;117:e 1005-28.

Anuradha S, Singh NP, Rizvic SN et al. The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi; India. *Southeast Asian J. Trop Med Public Health*. 1998 Sep; 29(3): 503-6.

Assunção R. Estatística Espacial com Aplicações em Epidemiologia, Economia e Sociologia. São Carlos, SP, UFScar, 2001. Disponível na homepage www.est.ufmg.br/~assuncao.

Avirutman P, Zhang L, Punyadee N, Manuyakorn A, Puttikhunt C, Kasinrerak W, et al. Secreted NS1 of dengue virus attaches to the surface of cells via interactions with heparan sulfate and chondroitin sulfate E. *PLoS Pathog*. 2007;3(11):e183.

Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children: a perspective. *Arch Dis Child*. 2012;97(10):907-12.

Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martínez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis*. 2011;11:106.

Basuki PS, Budiyanto, Puspitasari D, Husada D, Darmowandowo W, Ismoedijanto, et al. Application of revised dengue classification criteria as a severity marker of dengue viral infection in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41(5):1088–94.

Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.

Bhaumik S. Study estimates 390 million dengue cases a year in world, with India having highest burden. *BMJ*. 2013;346:2339.

Biswas HH, Ortega O, Gordon A, Standish K, Balmaseda A, Kuan G, et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(3):e1562.

Brasil (2005) Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. 816 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 5, de 22 de fevereiro de 2006. Dispõe sobre a Listade Doenças de Notificação Compulsória. *Diário Oficial da União*, 2006a; 22 fev.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas e rotinas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde; 2006b.

Brasil (2009) Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. 816 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde, Departamento de vigilância epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de Dengue. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_2803.pdf. Acessado em 05 de setembro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico da Dengue: Análise de situação e tendências – 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_dengue.pdf. Acessado em 05 de setembro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. [homepage na internet] SVS Informe Epidemiológico da Dengue: Análise de situação e tendências – 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_se_26_final_11_8_10.pdf.

Acessado em 05 de setembro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico na criança – 2011. Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/web_dengue_crian_25_01.pdf. Acessado em 30 de setembro de 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. SVS Institucional. Disponível em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=4545&codModuloArea=783&chamada=svs-institucional>. Acessado em 01 outubro 2013.

Brasil, Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Disponível em:

http://dtr2004.saude.gov.br/SINANweb/novo/Download/Nova_classificacao_de_caso_de_dengue_OMS.pdf. Acessado em: 04 de agosto de 2014.

Brasil, Ministério da Saúde. Combate à dengue e à febre chikungunya. Portal Brasil.

Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/12/ministro-da-saude-fala-sobre-combate-a-dengue-e-a-febre-chikungunya>. Acessado em 04 de agosto de 2014.

Brasil. Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento. Desenvolvimento humano e IDH. Disponível em: <http://www.pnud.org.br>. Acessado em 05 de janeiro de 2015.

Boletim epidemiológico - Dengue. Disponível em: www.portal.saude.gov.br/arquivos/dengue. Acessado em 23 de agosto de 2013.

Brote de dengue con manifestaciones hemorrágicas durante el año de 1992 en el Departamento de León. Boletín Epidemiológico del Minsa, Nicaragua, nonestre 1993:86-8.

Cantelar de Francisco N. Circulación de dengue en Cuba, 1978-1979. *Rev Cub Med Trop*. 1983;35(2):136-53.

Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Uoon IK, et al. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(2):330-6.

Castanha PMS, Cordeiro MT, Martelli CMT, Souza WV, Marques Jr ETA, Braga C. Force of infection of dengue serotypes in a population-based study in the northeast of Brazil. *Epidemiol Infect*. 2013;141(5):1080-8.

Center for Disease Control. Dengue in Cuba. *MMWR*. 1981;30:317.

Chan M, Johansson MA. The incubation periods of Dengue Viruses. *PloS One*, 2012;7(11):e50972. doi:10.1371/journal.pone.0050972. Epub 2012 nov 2012.

Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde – RJ. Áreas Programáticas/Bairros. Disponível em: <http://cvasrio.blogspot.com.br/2012/02/areas-programaticas-bairros.htmls>. Acessado em 08/12/2014 às 12h.

Datta S, Wattal C. Dengue NS1 antigen detection: A useful tool in early diagnosis of dengue virus infection. *Indian J Med Microbiol*. 2010;28:107-10.

Daumas RP, Passos SRL, Oliveira RVC, Nogueira RMR, Georg I, Marzochi KBF, et al. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis* 2013;13:77.

Deen JL, Harris E, Wills B, Balmaseda A, Hammond SN, Rocha C, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*. 2006;368:170-3.

Dinh The T., et al. Clinical Features of Dengue in a Large Vietnamese Cohort: Intinsucally Lower Platelet Counts and Greater Risk for Bleeding in Adults than Children. *Neglected Tropical Diseases* 2012;6(6):1-11.

Elling R, Henneke P, Hatz C, Hufnagel M. Dengue fever in children. *Ped Inf Dis J*. 2013;32(9):1020-2.

Fagbami AH, Mataika JU, Shrestha M, Gubler DJ. Dengue type 1 epidemic with haemorrhagic manifestation in Fiji, 1989 – 1990. *Bull WHO*. 1995;73(3):291-7.

Gibson G, Souza-Santos R, Brasil P, Pacheco AG, Cruz OG, Honório NA, et al. From primary care to hospitalization: clinical warning signs of severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013 Jan;29(1):82-90.

Giraldo D, Sant'Anna C, Périsse AR, March MF, Souza AP, Mendes A, et al. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(10):601-3.

Giselle Hentzy Moraes, Elisabeth Carmen Duarte. Análise da concordância dos dados de mortalidade por dengue em dois sistemas nacionais de informação em saúde, Brasil, 2000-2005. *Cad Saude Publica*. 2009; 25(11):2354-64.

González AL, Martínez RA, Villar LA. Clinical evolution of dengue in hospitalized patients. *Biomedica*. 2008;28(4):531-43.

Gupta P, Khare V, Tripathi S, Nag VL, Kumar R, Khan MY, et al. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(3):150-5.

Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk Factors of Dengue Shock Syndrome in Children. *J Trop Pediatr*. 2011;57(6):451-6.

Guzmán MG. Dengue haemorrhagic fever in Cuba II: clinical investigations. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1984;78:239-41.

Hadinegoro SR. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(Suppl 1):33-8.

Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, et al. Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1638.

Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L. et al. 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):1063-70.

Hadinegoro Sri Rekesi S.. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health*. 2012;32:33-38.

Halstead SB. Mosquito-borne haemorrhagic fever of south and south-east Asia. *Bull WHO*. 1966;35:3-15.

Halstead SB. WHO fights dengue haemorrhagic fever. *WHO Chron* 1982;36(2):65-7.

Halstead SB. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(Suppl.1):5-9.

Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nissaiak A, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:1474-9.

Horstick O, Farrar J, Lum L, Martinez E, San Martin JL, Ehrenberg J, et al. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. *Pathog Glob Health*. 2012 May;106(2):94-101.

Jain A, Chaturvedi UC. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59(2):119-30.

Lin CF, Lei HY, Shian AL et al. Antibodies from dengue patient sera cross-react with endothelial cells and induce damage. *J Med Virol*. 2003 Jan; 69(1): 82-90.

Lorenzi OD, Gregory CJ, Santiago LM, Acosta H, Galarza IE; Saint Luke's Acute Febrile Illness Investigation Team, et al. Acute febrile illness surveillance in a tertiary hospital emergency department: comparison of influenza and dengue virus infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(3):472-80.

Martínez E. *Dengue*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, cap.1-4:11-174.

Mas Lago P. Dengue: Alguns aspectos epidemiológicos. *Rev Cub Med.* 1983;22(6):565-70.

Mitka M. Dengue more prevalent than previously thought. *JAMA.* 2013;309(18):1882.

Moraes GH, de Fátima Duarte E, Duarte EC. Determinants of mortality from severe dengue in Brazil: a population-based case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(4):670-6.

Narvaez F, Gutierrez G, Perez MA, Elizondo D, Nunez A, Balmaseda A, et al. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(11):e1397.

Nogueira RMR, Miagostovich AMB de F, Pereira MASP, Schatzmayr HG. Dengue Virus Type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 96(7): 925-6.

No authors listed. Dengue - an infectious disease of staggering proportions. *Lancet.* 2013;381(9884):2136.

Oliveira RM. A dengue no Rio de Janeiro: repensando a participação popular em saúde. *Cad Saúde Pública.* 1998;14(Suppl 2):S69-78.

Oliveira RL, Honório NA, Castro MG, Schatzmayr HG, Miagostovich MP, Alves JCR, et al. Dengue Vírus Type 3 isolation from *Aedes Aegypti* in the municipality of Nova Iguaçu, State of Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(6):799-800.

OPAS. Dados da Dengue no Brasil, 2013. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3159&Itemid=999. Acessado em 01 de outubro de 2013.

Osanai CH, De Rosa APAT, Tang AT, Amaral RS, Passos ADC, Tavit PL. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima: Nota prévia. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1983;25(1):53-4.

Pinheiro, P. A Saúde no Rio de Janeiro 10 anos depois(1998-2008). Disponível em: <http://www.camara.rj.gov.br/planodiretor/./saudeRJ10anos>. Acessado em 20/11/2014

Passos SRL, Bedoya SJ, HoKerberg YHM, Maia SC, George I, Nogueira RMR, et al. Clinical and laboratory signs as dengue markers during an outbreak in Rio de Janeiro. Infection. 2008;36(6):570-4.

Pawitan JA. Dengue Vírus Infection: Predictors for Severe Dengue. Acta Med Indones-Indones J Intern Med. 2011;43(2):129-35.

Pons P. Tratado de Patologia y Clínica Médicas. 2. ed. Barcelona: Salvat. 1960; 4:647-50.

Prefeitura do Rio de Janeiro, Coordenação de vigilância Ambiental em Saúde (2011). Áreas programáticas – Bairros. Disponível em: <http://cvasrio.blogspot.com.br/2012/02/areas-programaticas-bairros.html>. Acessado em 08 de dezembro de 2014.

Prefeitura do Rio de Janeiro. Centro de Operações. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/web/guest/exibeconteudo?id=5107493>. Acessado em: 08 de dezembro de 2014.

Rede Dengue – Fiocruz. Rede de Ações Integradas de Atenção à Saúde no Controle da Dengue. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/rededengue>. Acessado em 30 de dezembro de 2014.

Rio contra dengue. Relatório de casos de dengue - semana 21/2013. Disponível em: <http://www.riocontradengue.com.br/Site/Conteudo/PlantaioDetalhe.aspx?C=698>. Acessado em 01 de outubro de 2013.

Rodriguez-Roche R, Sandez L, Burgher Y, et al. Virus role during intraepidemic increase in dengue disease severity. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011 Jun; 11 (6): 675-81.

Sabchareon A., et al. Dengue Infection in Children in Ratchaburi, Thailand: A Cohort Study. I. Epidemiology of Symtomatic Acute Dengue Infection in Children, 2006-2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1732.

San Martin JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano JO, Bouckennooghe A, Dayan GH, ET al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome realty. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(1):128-35.

Santamaria R, Martinez E, Kratochwill S, Soria C, Tan LH, Nuñez A, et al. Comparison and critical appraisal of dengue clinical guidelines and their use in Ásia and Latin America. *Int Health.* 2009;1:133-40.

Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Da Rosa PAT. An outbreak of Dengue vírus at Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1986;81(2):245-6.

Seijo A, Cernigoi B, Deodato B. Dengue importado Del Paraguai a Buenos Aires: estúdio clínico de 38 casos. *Medicina (B Aires)* 2001;61(2):137-41.

SESDEC (Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil). Ações de Combate à Dengue. Casos Notificados 2008. Disponível em:

[http:// www.saude.rj.gov.br/dengue](http://www.saude.rj.gov.br/dengue). Acessado em 20/11/2014.

SINAN Online. Nova classificação de caso de dengue – OMS. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sinanweb>. Acessado em 05 de janeiro de 2015.

.

Sierra B, Kuorí G, Guzmán MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol.* 2007;152(3):533-42.

Silva M. Dengue: estudio clínico de 50 casos. PCM. 1992;6(1)9-13.

Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen v V, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012;366(15):1423-32.

Sistema Nacional de Agravos de Notificação - SINAN/ Ministério da Saúde. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/SINANweb/tabnet/dh?SINANnet/dengue/bases/denguebrnet.def>, Acessado em 19 setembro de 2013.

Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MB, Silveira Mdo V, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. Braz J Infect Dis. 2013;17(1):27-31.

SriKiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP, et al. Dengue hemorrhagic fever: the sensitivity and specificity of the world health organization definition for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994 – 2005. Clin Infect Dis. 2010;50(8):1135-43.

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

Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. Reports in Public Health. 2009;25(Suppl 1):S7-18.

Teixeira MG, Morato V, Barreto FR, Mendes CMC, Barreto ML, Costa MCN. Risk factors for the incidence of dengue virus infection in preschool children. Trop Med Int Health. 2012;17(11):1391-5.

Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. Am J Trop Med Hyg. 1997; 56:566-72.

Tomashek KM, Gregory CJ, Sánchez AR, Bartek MA, Rivera EJG, Hunsperger E, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(4):e1614.

Toledo AL, Escosteguy CC, Medronho Rde A, Andrade FC. Reability of final dengue diagnosis in the epidemic occurring in Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2002. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(5): 933-40.

Villar L, Dayan GH, Arredondo JL, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med*. 2014; Nov 3.

WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 1997:1-84.

WHO. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, Switzerland .World Health Organization; 2009:1-148.

WHO. Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. First WHO report on Neglected Tropical Diseases. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2010.

WHO. Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. Dengue and dengue severe. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2012:1-117.

Witayathawornwrong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2005 jul; 36(4): 896-900.

8 ANEXOS

8.1 Anexo 1: Ficha de Notificação de Dengue até 2011

SINAN		Nº			
República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO			
FICHA DE INVESTIGAÇÃO		DENGUE			
CASO SUSPEITO: Paciente com febre com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, exantema e com exposição à área com transmissão de dengue ou com presença de <i>Aedes aegypti</i> nos últimos quinze dias.					
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação 2 - Individual			
	2	Agravado/ença DENGUE	Código (CID10) A 90		
	3	Data da Notificação			
	4	UF	6	Município de Notificação	
Notificação Individual	5	Código (IBGE)			
	7	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código		
	8	Data dos Primeiros Sintomas			
	8	Nome do Paciente			
Dados de Residência	9	Data de Nascimento			
	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	
	12	Gestante	13	Raça/Cor	
	14	Escolaridade			
Dados laboratoriais	16	Número do Cartão SUS	18	Nome da mãe	
	17	UF	18	Município de Residência	
	19	Código (IBGE)		19	Distrito
	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)	
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	
	24	Geo campo 1		26	Geo campo 2
	27	CEP		28	Ponto de Referência
	29	Zona		30	Pais (se residente fora do Brasil)
Dados laboratoriais e conclusão (dengue clássico)					
Dados laboratoriais	31	Data da Investigação			
	32	Ocupação			
	33	Exame Sorológico (IgM)			
	34	Resultado			
Conclusão	35	Isolamento Viral			
	36	Data da Coleta			
	37	Resultado			
	38	RT-PCR			
Conclusão	39	Data da Coleta			
	40	Resultado			
	41	Imunohistoquímica			
	42	Resultado			
Conclusão	43	Classificação Final			
	44	Critério de Confirmação/Descarte			
	45	Os casos de dengue com complicações, FHD e SCD: preencher a página seguinte.			
	46	Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)			
Conclusão	47	O caso é autóctone do município de residência?			
	48	UF	49	Pais	
	50	Município	Código (IBGE)	51	Distrito
	52	Bairro		53	Doença Relacionada ao Trabalho
Conclusão	54	Evolução do Caso			
	55	Data do Óbito			
	56	Data do Encerramento			
	57	Data do Óbito			

Dados clínicos (dengue com complicações, FHD e SCD)				
<p>A FHD em geral desenvolve-se entre o 3º e o 5º dia de doença, quando há o recrudescimento da febre. A presença de dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, hipotermia com sudorese, letargia/agitação, cianose, arritmias, hipotensão arterial/postural, vômitos persistentes, manifestações neurológicas são indicadores de que o paciente pode evoluir para FHD ou para um quadro mais grave de dengue.</p>				
Dados Clínicos- dengue com complicações e FHD	64 Manifestações Hemorrágicas? <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não 9- Ignorado		66 Se sim, quais? 1- Sim 2- Não 9- Ignorado <input type="checkbox"/> Epistaxe <input type="checkbox"/> Gengivorragia <input type="checkbox"/> Metrorragia <input type="checkbox"/> Petéquias <input type="checkbox"/> Hematúria <input type="checkbox"/> Sangramento Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Prova do Laço Positiva	
	68 Houve extravasamento plasmático? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		67 Se sim, Evidenciado por: <input type="checkbox"/> 1-Hemoconcentração 2-Derrames cavitários 3-Hipoproteïnemia	
	68 Plaquetas (menor) _____ mm ³		69 No Caso de FHD/SCD Especificar <input type="checkbox"/> 1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Grau III 4 - Grau IV	
	80 No Caso de Dengue com complicações, que tipo de complicações? <input type="checkbox"/> 1-Alterações neurológicas 2-Distúrbio cardiopulmonar 3-Insuficiência hepática 4-Plaquetas <50.000 mm ³ 5-Hemorragia digestiva 6-Derrames cavitários 7-Leucometria < 1000 8-Não se enquadra nos critérios de FHD			
	81 Ocorreu Hospitalização? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		82 Data da internação _____	
			83 UF _____	84 Município do Hospital _____
				Código (IBGE) _____
	86 Nome do Hospital _____		Código _____	88 (DDD) Telefone _____
	Informações complementares e observações			
	Observações Adicionais			
Investigador	Município/Unidade de Saúde _____		Cód. da Unid. de Saúde _____	
	Nome _____	Função _____	Assinatura _____	
	Dengue _____ Sinan NET _____ SVS 25/09/2006			

8.2 Anexo 2: Questionário utilizado como instrumento de coleta de dados.

Unidade: 1. <input type="checkbox"/> HMLJ 2. <input type="checkbox"/> IPEC 3. <input type="checkbox"/> HUPE 4. <input type="checkbox"/> IFF 5. <input type="checkbox"/> HMMJ 6. <input type="checkbox"/> Prontobaby 7. <input type="checkbox"/> Outra: _____	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"/> <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"/> RN <input type="checkbox"/> - Lactente <input type="checkbox"/> Criança <input type="checkbox"/> - Adulto <input type="checkbox"/>
--	---

I – DADOS DE INVESTIGAÇÃO

NOME DO INVESTIGADOR: _____
DATA DA INVESTIGAÇÃO: ____/____/____

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 10. <input type="checkbox"/> NA
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 6. <input type="checkbox"/> SI	NATURALIDADE (UF): _____ NACIONALIDADE: _____	BAIRRO DE TRABALHO/ ESTUDO: NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> OCUPAÇÃO: NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/>	
ENDEREÇO RESIDENCIAL: _____			
BAIRRO: _____		MUNICÍPIO: _____	
COMUNIDADE: _____		UF: _____	
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
DENGUE NA MÃE	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	11. DOENÇA IMUNOSSUPRESSORA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
2. DOENÇA PULMONAR CRÔNICA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	12. USO DE DROGA IMUNOSSUPRESSORA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
3. ASMA BRÔNQUICA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	13. 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	14. 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	15. 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	16. ALCOOLISMO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
7. DOENÇA HEMATOLÓGICA QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	17. 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 QUAL: _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	18. USO DE PARACETAMOL DOSE DIÁRIA DE PARACETAMOL: _____ MG	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
9. DESNUTRIÇÃO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	19. DOENÇA NEUROMUSCULAR	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
10. OBESIDADE	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	20. OUTROS: _____	

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	TOSSEE/OU CORIZA	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI
SONOLÊNCIA Dt início __/__/__	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO 3. <input type="checkbox"/> SI	HISTÓRIA DE HIPOTENSÃO	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 Especificar: _____	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:	OUTROS:	_____

V - EXAME FÍSICO – Motivo da Internação: _____

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
Δ FREQ. CARDÍACA	____ bpm	____ bpm	____ bpm	____ bpm	____ bpm
Δ 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
DISPNEIA/ BATIMENTO DE ASA DO NARIZ/ESFORÇO RESP/RETRAÇÃO INTERCOSTAL	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
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
ICTERÍCIA	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 LOCALIZAR:-----	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI	1. <input type="checkbox"/> Ausente 2. <input type="checkbox"/> Face 3. <input type="checkbox"/> Generalizada 4. <input type="checkbox"/> SI
SONOLÊNCIA/	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não

CONFUSÃO MENTAL/COMA	3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____	3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA GLASGOW: _____
AGITAÇÃO/IRRITABILIDADE (CHORO PERSISTENTE)	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 3. <input type="checkbox"/> SI 4. <input type="checkbox"/> NA
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
ABDOMEDOLOR. 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 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

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

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

3*- Distensão abdominal, Maciez 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 DEHTO** 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	REDUÇÃO DA DIURESE ___/___/___	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	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	CIVD ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA- ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	FALÊNCIA MÚLTIPLA ORGÂNICA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
RECRUDESCÊNCIA DA FEBRE ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INFECÇÃO SECUNDÁRIA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO
HIPERTENSÃO / HIPERVOLEMIA ___/___/___	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	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 - TERAPÊUTICA

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

X.b - AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

USO DE AMINAS QUAL (s):-----	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
USO DE INOTROPICO QUAL: -----	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
USO DE DIURÉTICO	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
SUPORTE VENTILATÓRIO TIPO: 1. _____ 2. _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
USO DE COLÓIDE	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Diálise Peritoneal	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Hemodiálise	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Drenagem de líquido extravascular Local:	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___ INÍCIO: ___/___/___ TÉRMINO: ___/___/___
Transfusão de Hemoderivados Qual: 1. _____ 2. _____ 3. _____	1. <input type="checkbox"/> SIM 2. <input type="checkbox"/> NÃO	DIAS: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___

Data	Peso (Kg)	HV (ml/12h) (ml/24h)	Diurese (ml/dia)	Balço Hídrico(ml)	Congestão Pulmonar (Rx)	Sat O2 (%) c/s cateter O2
/ /					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	
/ /					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	

XI- EXAMES LABORATORIAIS

XI.a. Hemograma

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

XI.b. VHS e Bioquímica

Dt. da Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
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						
PaO ₂						
Pa CO ₂						
HCO ₃ ⁻						
BE						
SO ₂						
FiO ₂						

XI.e. Exame de Imagem e Outros

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

Data do Exame	___/___/___	___/___/___	___/___/___
ECG	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	___/___/___	___/___/___	___/___/___
ECO	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	___/___/___	___/___/___	___/___/___
EDA	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	___/___/___	___/___/___	___/___/___
US Abdome	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	___/___/___	___/___/___	___/___/___

US 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	___/___/___	___/___/___	___/___/___
TC de _____ _____ _____	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

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 3. <input type="checkbox"/> TRANSFERÊNCIA	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
---	---	--

8.3 Anexo 3: Aprovação no CEP INI (Estudo 1)

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SINAIS DE ALARME PARA DENGUE GRAVE EM CRIANÇAS NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO (2007 a 2013)

Pesquisador: YARA HAHR MARQUES HOKERBERG

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16348313.6.0000.5262

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 369.879

Data da Relatoria: 12/08/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de sub-projeto de projeto já aprovado pelo CEP do IPEC sobre sinais de alarme para dengue grave, que propõe uma análise específica na população com menos de 18 anos de idade. Esse sub-projeto está apresentado de forma clara e detalhada, permitindo análise ética adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são relevantes e a metodologia proposta é adequada para que os objetivos sejam alcançados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos antecipados são menores que os benefícios esperados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e os resultados obtidos contribuirão para a tomada de decisões pelos gestores do SUS no manejo da dengue grave em crianças.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados e estão adequados.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Marquinhos

CEP: 21.045-000

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-0585

E-mail: cep@pec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 309.079

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado concorda com o parecer do relator.

RIO DE JANEIRO, 23 de Agosto de 2013

Assinador por:
Léa Ferrelra Camillo-Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Mangueiras

CEP: 21.045-000

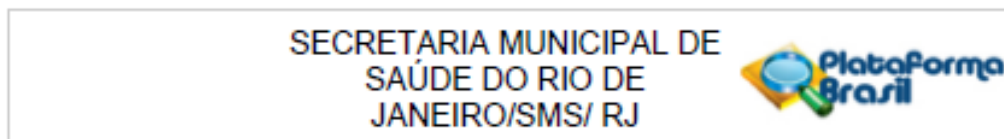
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-0585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

8.4 Anexo 4: Aprovação do CEP da SMS/RJ (Estudo 1)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SINAIS DE ALARME PARA DENGUE GRAVE EM CRIANÇAS NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO (2007 a 2013)

Pesquisador: YARA HAHR MARQUES HOKERBERG

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16348313.6.0000.5262

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 472.917

Data da Relatoria: 08/11/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto fruto da parceria interinstitucional IPEC/ FIOCRUZ/ UERJ/ SMS RIO/ Coordenação de Vigilância em Saúde e um desdobramento dos projetos, " Identificação de Sinais de Alarme para Dengue Grave em Crianças Reconhecidos e Utilizados na Prática Clínica por Profissionais do SUS" e "Estudo Sobre o Valor Preditivo dos Sinais de Alerta nos Pacientes com Dengue".

Objetivo da Pesquisa:

Validar o registro da informação das formas clínicas e classificação de casos nas fichas de notificação do SINAN, entre os casos de dengue de crianças internadas. Avaliar a confiabilidade e a estrutura dimensional da versão brasileira de instrumento proposto pela OMS para avaliar, o uso dos sinais de alarme para dengue grave por profissionais, envolvidos no atendimento de crianças.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos porque o projeto restringe-se à coleta de dados em prontuários previamente autorizados pelos responsáveis dos participantes e por CEP, e a entrevista com profissionais e técnicos em saúde, podendo apenas causar incômodo, que implica em dois preenchimentos no intervalo de 10 dias. Benefícios: os resultados do projeto poderão contribuir na

Endereço: Rua Afonso Cavalcanti, 455, Sala 710
Bairro: Cidade Nova **CEP:** 20.211-901
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3971-1463 **Fax:** (21)2293-4826 **E-mail:** ceprms@rio.rj.gov.br

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE
JANEIRO/SMS/ RJ



Continuação do Parecer: 472.917

revisão de protocolos clínicos e na proposição de treinamento tanto para profissionais quanto para técnicos envolvidos no atendimento de dengue em crianças . Também pode contribuir para avaliar a qualidade da informação contida no sistema de notificação SINAN-Dengue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante pois a DENGUE grave em crianças se precocemente manejada adequadamente, tem grande importância em relação ao prognóstico, além de trazer subsídios à gestão de políticas públicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 29 de Novembro de 2013


Assinador por:
Salesia Felipe de Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Afonso Cavalcanti, 455, Sala 710
Bairro: Cidade Nova **CEP:** 20.211-901
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3971-1463 **Fax:** (21)2293-4826 **E-mail:** cepsms@rio.rj.gov.br

8.5 Anexo 5: Aprovação no CEP do INI (Estudo 2)

	<p>FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas</p>	
Comitê de Ética em Pesquisa		
PARECER CONSUBSTANCIADO – 052/2011		
CAAE 0033.0.009.009-11		
1. Identificação:		
<p>Título do Projeto: "Fatores preditivos de gravidade em crianças e adolescentes com dengue".</p>		
<p>Pesquisadora Responsável: Patrícia Brasil.</p>		
<p>Doutoranda: Sheila Moura Pone.</p>		
<p>Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC/FIOCRUZ.</p>		
<p>Data de Apresentação ao CEP: 26/08/2011.</p>		
2. Sumário:		
<p>Objetiva-se a analisar as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de dengue atendidos no IFF em crianças de 6 meses a 18 anos de idade, no período de novembro de 2007 a julho de 2012 visando à investigação dos fatores preditivos de gravidade associados aos casos de dengue com evolução grave. Tem como objetivos específicos: 1) Descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos casos de dengue internados no IFF no período de novembro de 2007 a julho de 2012, segundo a classificação do DENCO (<i>Dengue Control Study</i>); 2) Identificar fatores preditivos de gravidade dos casos de dengue em crianças de 6 meses a 18 meses de idade internados no IFF no período de novembro de 2010 a julho de 2012. Dois estudos serão realizados: 1) Estudo descritivo das crianças internadas no IFF com diagnóstico de Dengue no período de novembro de 2007 a maio de 2008, por meio de revisão de prontuários; 2) Estudo caso-controle aninhado a coorte de crianças com dengue atendidas no IFF: os casos serão todas as crianças internadas com dengue e os controles serão selecionados entre aquelas sem indicação de internação. No estudo 1, serão elaboradas tabelas de frequência para descrever as características demográficas, clínico-laboratoriais e epidemiológicas de acordo com a evolução dos casos (alta/óbito). No estudo 2, será realizada uma regressão logística para avaliar a associação entre os fatores clínico-laboratoriais e epidemiológicos (entre os quais, tempo de doença e os sinais de alerta definidos pelo Ministério da Saúde) e o desfecho "internação por dengue". Para os dois estudos, as análises serão estratificadas por faixa etária. O cálculo amostral em relação ao Estudo 1 será o censo das crianças internadas no IFF no período de novembro de 2007 a julho de 2012 e, para o Estudo 2, serão investigados 105 casos e 210 controles, portanto com razão caso-controle de 1/2. Os dados serão coletados por meio de um questionário semiestruturado.</p>		

8.6 Anexo 6: Aprovação no CEP do IFF (Estudo 2)



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto Fernandes Figueira

Parecer Consubstanciado 032/2011

Rio de Janeiro, 7 de dezembro de 2011

1- Identificação CAAE 0033.0.009.009-11

Título do projeto: "Fatores preditivos de gravidade em crianças e adolescentes com dengue"

Pesquisadora responsável : Patrícia Brasil

Doutoranda : Sheila Moura Pone

Instituição proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ)

Instituição co-participante: Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz

Em reunião realizada no dia 1 de dezembro de 2011, os membros do CEP/IFF após análise do projeto, do TCLE e do documento de aprovação do Cep IPEC/Fiocruz (**Parecer Consubstanciado 052/2011**) decidiram por:

Ratificar a aprovação recebida pelo CEP IPEC/Fiocruz aprovando o projeto.

Esclarecemos que as decisões tomadas estão baseadas nos itens das Diretrizes e normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos do CNS Resolução 196/96


Maria Elisabeth Lopes Moreira
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ, registrado na CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, em 25 de agosto de 1997, de acordo com o D.O.U. de 10 de outubro de 1996.