

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

LÚCIA ALVES DA ROCHA

FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO DENGUE
EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM MANAUS-AM, BRASIL.

BRASÍLIA, 2009

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

LÚCIA ALVES DA ROCHA

FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO DENGUE
EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM MANAUS-AM, BRASIL.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil

Co-orientador: Dr. Juan José Cortez

BRASÍLIA, 2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa , desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de
Brasília
Número de acervo 978227

R672f Rocha, Lúcia Alves da
Fatores de prognóstico associados à gravidade do dengue
em crianças atendidas em Manaus-AM, Brasil / Lúcia
Alves da Rocha.-- 2009.
140 f.: il.; 30 cm

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Núcleo
de Medicina Tropical, 2009
Inclui bibliografia

1. Dengue. 2. Pediatria. 3. Saúde pública - Manaus
(AM). 4. Prognóstico. I. Tauil, Pedro Luiz. II. Título.

CDU 616.98:576.858.72

LÚCIA ALVES DA ROCHA

FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO DENGUE EM
CRIANÇAS ATENDIDAS EM MANAUS-AM, BRASIL.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Aprovada em 30 de novembro de 2009

Banca examinadora

Professor Dr. Pedro Luiz Tauil (Presidente)
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Professor Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Dra. Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro
Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande-MS

Professor Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Professora Dra. Celeste Aída Nogueira Silveira
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Professor Dr. Cleudson de Castro Nery (Suplente)
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Brasília, 2009

DEDICATÓRIA

In memoriam,

A Professora Dra. **Vanize de Oliveira Macêdo**

Aos **cinco pacientes**, que infelizmente chegaram tardiamente ao atendimento.

Neste mundo,

Para Emília **minha mãe** que na sua simplicidade soube me guiar;

Aos três **V** que Deus em sua sabedoria me abençoou:

- ❖ **Meu filho** Carlos Ernesto que me trouxe a **Vida**;
- ❖ **Minha filha** Luciane que me trouxe a **Verdade**;
- ❖ **Minha filha** Elaine que me trouxe a **Vitória**; e

Ao **meu primeiro neto**, Carlos Ernesto Alves da Rocha Filho, o mais novo membro da família.

AGRADECIMENTOS

Os meus mais sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para realização deste trabalho. Seria difícil listar a todos. Assim, vão minhas escusas para aqueles que por ventura tenha omitido:

- Em primeiro lugar ao *plano superior* pela força invisível.
- Aos *pais das crianças* por permitirem a inclusão de seus filhos neste estudo.
- À *Auxiliadora*, minha irmã e *Irinilza*, minha sobrinha que supriram minha ausência junto a minha mãe com verdadeira dedicação e zelo.
- Ao meu orientador *Professor Dr. Pedro Luiz Tauil*, um verdadeiro exemplo de profissional e por saber o que é ser um orientador, mantendo-se sempre presente durante todo o desenvolver do estudo, mesmo a distância conseguia se fazer presente.
- Ao meu co-orientador *Dr. Juan José Cortez*, pelos seus ensinamentos na análise dos dados.
- À *Professora Dra. Elizabeth Carmen Duarte*, pelas dúvidas esclarecidas.
- Aos professores do Núcleo de Medicina Tropical – UnB, *Gustavo Adolfo Sierra Romero*, *Celeste Aída Nogueira Silveira*, *Cleudson de Castro Nery*, *João Barberino Santos*, *Elza Ferreira Noronha* pelo exemplo de dedicação.
- À todos os *funcionários do Núcleo de Medicina Tropical* pela atenção dispensada durante esses quatro anos de estudo.

- À equipe do *Instituto Evandro Chagas* pela atenção recebida ao ficar uma semana acompanhando de perto todo o processo realizado no isolamento viral.
- Ao *Corpo Clínico dos Prontos Socorros da Criança de Manaus* e da *Fundação de Medicina Tropical do Amazonas*, por ficarem alerta aos casos, avisando-me imediatamente a menor suspeita clínica existente.
- À equipe dos *laboratórios dos Prontos Socorros da Criança de Manaus*, pelo envolvimento e atenção na realização de exames dos pacientes.
- À equipe *técnica do Laboratório Central de Manaus*, sempre pronta em me receber e atender os meus pedidos.
- Ao *Dr. Giovanini*, Coordenador do Programa Nacional de Controle da Dengue, por confiar no meu trabalho.
- Aos *técnicos das Vigilâncias Epidemiológicas dos Distritos Sanitários do município de Manaus*, pelo apoio e envolvimento com o estudo.
- À minha colega de Doutorado em Medicina Tropical da UnB, *Júlia Ampuero* pelo companheirismo e solidariedade.
- Aos colegas *Vanessa, César e Roberto* pela amizade, sugestões e ensinamentos.

Muitíssimo obrigada a todos!

***“Saber não é suficiente, temos de aplicar.
Querer não é suficiente, temos de fazer”.***

Goethe

RESUMO

Introdução: Depois da segunda grande Guerra Mundial, o dengue tem surgido como grave problema de Saúde Pública nos países tropicais e subtropicais. No Brasil a partir da década de 80, têm ocorrido várias epidemias da doença e tem-se verificado um aumento das formas graves e uma proporção de casos progressivamente ascendente entre os menores de 15 anos. Ainda não se conhecem todos os fatores que estão associados à evolução grave do dengue.

Objetivos: Caracterizar as manifestações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de pacientes com dengue, menores de 15 anos de idade, atendidos em Manaus-AM, Brasil, em 2006 e 2007 e identificar os fatores de prognóstico associados à gravidade da doença.

Pacientes e métodos: Foi realizado inicialmente um estudo clínico-epidemiológico, descritivo, de uma coorte de pacientes, menores de 15 anos, com dengue confirmado laboratorialmente, atendidos nos Prontos Socorros da Criança e na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, em Manaus, AM, seguido de um estudo analítico do tipo caso-controle aninhado nessa coorte. Foram considerados casos, os pacientes que evoluíram para dengue hemorrágico, dengue com complicação e óbitos. Foram considerados controles, os pacientes que evoluíram para febre indiferenciada e dengue clássico. Para identificação dos eventuais fatores de prognóstico, foram definidas as possíveis variáveis preditoras e analisadas estatisticamente suas associações com os desfechos por análise bivariada. Aquelas que apresentaram relevância foram incluídas na análise multivariada do tipo regressão logística.

Resultados: Dos 322 pacientes incluídos no estudo, 142 evoluíram para a forma grave e 180 para a forma de febre benigna do dengue. Das variáveis pesquisadas como possíveis fatores de prognóstico associados à gravidade do dengue, foram identificadas na análise multivariada os seguintes fatores: o aparecimento do sangramento com quatro dias ou mais de doença; dor abdominal em qualquer fase da doença; prova do laço positiva no primeiro atendimento; primeiro atendimento médico com quatro dias ou mais de doença; relato de dengue anterior; albumina com valores correspondente ao intervalo igual a 3g/dL e menor que 3,5 g/dL. Todos estatisticamente significantes.

Palavras-chaves: Dengue em criança. Febre hemorrágica. Fatores de mau prognóstico. Manaus. Amazonas. Brasil.

ABSTRACT

Introduction: After the Second World War II, dengue has emerged as a serious public health problem in tropical and subtropical countries. In Brazil since the 80s, there have been several outbreaks of the disease and there has been an increase in the number of severe cases and in the proportion of cases in children up to 15 years. Factors associated to the development of severe dengue are not yet well known.

Objectives: To describe the clinical, epidemiological and laboratory findings of dengue in patients, under 15 years of age, attended in Manaus, Amazonas State, Brazil, in 2006 and 2007 and to identify the prognostic factors associated with severe disease.

Patients and methods: A descriptive clinical and epidemiological study of a cohort of laboratory confirmed dengue patients under 15 years attended in Emergency Children Clinics and in the Tropical Medicine Foundation of Amazonas, in Manaus, AM and an analytical study of case-control nested in that cohort. Cases were patients who developed dengue hemorrhagic fever or dengue with complications those who died. Controls were patients who were classified as undifferentiated fever and dengue fever at the end of follow up. Eventual prognostic factors were defined as possible predictor variables and were statistically analyzed. A multivariate logistic regression was performed.

Results: Of 322 patients followed up, 142 developed severe forms of dengue and 180 benign form of dengue fever. Of the variables investigated as possible prognostic factors associated with severity of dengue were identified in the multivariate analysis The following factors were statistically significant: the onset of bleeding with four or more days of sickness, abdominal pain at any stage of the disease, positive tourniquet test in primary care ; first attendance after four days of the beginning of symptoms and reports of previous dengue, albumin values corresponding to the interval equal to 3 g/mL and less than 3.5 g / mL.

Key-words: Dengue in children. Hemorrhagic fever. Poor prognostic factors. Manaus. Amazonas. Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Identificação e circulação dos sorotipos do vírus do dengue, segundo o ano e predominância do vírus no município de Manaus.....	24
Figura 2 - Esquema da partícula viral imatura e madura do vírus do dengue.....	26
Figura 3 - Ciclo de transmissão do vírus da dengue.....	27
Figura 4 - Replicação viral do vírus dengue na célula do hospedeiro.....	28
Figura 5 - Distribuição percentual de febre hemorrágica do dengue, por sub-região...	29
Figura 6 - Distribuição percentual do número de óbitos por dengue, por sub-região...	30
Figura 7 - Modelo da imunopatogenia da febre hemorrágica do dengue.....	32
Figura 8 - Fatores de risco da febre hemorrágica do dengue.....	33
Figura 9 - Manifestações clínicas da infecção pelo vírus do dengue.....	35
Figura 10 - Espectro clínico da febre hemorrágica do dengue.....	38
Figura 11 - Classificação do dengue de acordo com o resultado do projeto Denco.....	40
Figura 12 - Fluxograma para classificação de risco de dengue.....	46
Figura 13 - Fluxograma de seleção dos pacientes suspeitos de dengue, no primeiro atendimento. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	54
Figura 14 - Fluxograma de seleção das amostras biológicas para realização dos exames específicos nos pacientes suspeitos de dengue. Manaus, 2006 a 2007.....	55
Figura 15 - Pressão arterial na criança (variações etárias).....	60
Figura 16 - Fluxograma da triagem, causas da exclusão e seguimento dos pacientes menores de 15 anos com suspeita de dengue. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	66
Figura 17 - Frequência absoluta e relativa dos pacientes menores de 15 anos com dengue, segundo o grupo etário, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	67
Figura 18 - Frequência mensal dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM,2006 a 2007.....	68
Figura 19 - Distribuição espacial dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada, segundo o bairro de residência. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	69
Figura 20 - Tipos de sangramento.....	73

Figura 21 - Exantema morbiliforme.....	74
Figura 22 - Exantema escarlatiniforme.....	74
Figura 23 - Exantema petequial.....	74
Figura 24 - Exantema atípico.....	74
Figura 25 - Tipos de derrames cavitários encontrados durante a evolução dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006-2007.....	75
Figura 26 - Derrames cavitários.....	75
Figura 27 - Dias de doença no primeiro atendimento, dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	77
Figura 28 - Frequência absoluta e relativa dos pacientes menores de 15 anos hospitalizados com dengue, na coorte estudada, de acordo com os dias de doença, no primeiro atendimento. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	78
Figura 29 - Porcentagem de plaquetas apresentadas nos pacientes com dengue, menores de 15 anos por dia de doença no primeiro atendimento. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	80
Figura 30 - Frequência relativa dos pacientes que apresentam linfócitos $\geq 35\%$ e neutrófilos $\geq 55\%$ de acordo com os dias de doença no primeiro atendimento na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	81
Figura 31 - Distribuição mensal dos 142 casos e 180 controles por ano do início dos sintomas. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	86
Figura 32 - Frequência absoluta dos 139 casos e 44 controles que apresentaram sangramento. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	89
Figura 33 - Diagrama de Venn mostrando o número de casos com os critérios para febre hemorrágica do dengue e dengue com complicação. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	89
Figura 34 - Número de sinais de alarme apresentados pelos 142 casos e 180 controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	90
Figura 35 - Dias de doença no primeiro atendimento dos 142 casos e 180 controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	91
Figura 36 - Dia do aparecimento do exantema dos casos e controles de acordo com o dia de doença. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	91
Figura 37 - Dia do aparecimento do sangramento nos casos e controles de acordo com o dia de doença. Manaus-AM, 2006-2007.....	92
Figura 38 - Duração da febre dos 142 casos e 180 controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	92
Figura 39 - Permanência hospitalar em dias dos casos e controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	93
Figura 40 - Frequência absoluta das variáveis pesquisadas como possíveis preditoras de forma grave do dengue. Manaus, 2006 a 2007.....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Frequência dos casos de dengue em Manaus, 1998 a 2008.....	24
Tabela 2 -	Frequência absoluta e relativa dos sinais e sintomas dos 322 pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 e 2007.....	71
Tabela 3 -	Tempo, em dias, do aparecimento do sangramento dos pacientes menores de 15 anos com dengue, a partir do início dos sintomas, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	72
Tabela 4 -	Frequência absoluta e relativa dos tipos de sangramentos encontrados no total de pacientes com dengue, e percentagem entre os que apresentam sangramento, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	73
Tabela 5 -	Tempo, em dias de doença, do aparecimento do exantema dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	74
Tabela 6 -	Duração da febre, em nº de dias, nos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	76
Tabela 7 -	Antecedentes patológicos dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006-2007.....	77
Tabela 8 -	Tempo de hospitalização, em dias, dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	78
Tabela 9 -	Frequência absoluta e relativa das formas clínicas dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	79
Tabela 10 -	Frequência relativa dos exames realizados no primeiro atendimento da coorte estudada, de acordo com o dia de doença. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	81
Tabela 11 -	Tipos de alterações encontradas nas ultrassonografias abdominais totais, realizadas durante o acompanhamento dos 93 pacientes menores de 15 anos com dengue que apresentavam dor abdominal, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	82
Tabela 12 -	Resultados das ultrassonografias por paciente com dengue, menores de 15 anos com dor abdominal, realizadas durante o acompanhamento na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	83
Tabela 13 -	Frequência dos sorotipos identificados pelo isolamento viral, nos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	83

Tabela 14 - Co-infecção encontrada nos pacientes menores de 15 anos de idade com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	84
Tabela 15 - Características epidemiológicas dos 142 casos e 180 controles estudados. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	85
Tabela 16 - Sinais e sintomas observados nos 142 casos e 180 controles em menores de 15 anos com dengue. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	88
Tabela 17 - Frequência relativa dos resultados dos exames inespecíficos realizados no primeiro atendimento dos casos e controles segundo o dia de doença. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	95
Tabela 18 - Resultados das radiografias de tórax realizadas durante o seguimento dos casos e controles estudados. Manaus-AM, 2006-2007.....	96
Tabela 19 - Resultados das ultrassonografias abdominais realizadas durante o seguimento dos casos e controles estudados. Manaus-AM, 2006 a 2007.	96
Tabela 20 - Análise bivariada das variáveis pesquisadas como possíveis preditoras de forma grave dos pacientes que tiveram como desfecho o grupo de casos. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	100
Tabela 21 - Análise multivariada das variáveis epidemiológicas pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue com valores de $p \leq 0,20$ identificados na análise bivariada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	103
Tabela 22 - Análise multivariada das variáveis clínicas pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue com valores de $p \leq 0,20$ identificados na análise bivariada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	104
Tabela 23 - Análise multivariada das características laboratoriais pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue com valores de $p \leq 0,20$ identificados na análise bivariada. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	105
Tabela 24 - Análise multivariada das características laboratoriais pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue realizada a partir da identificação das variáveis estatisticamente significativas (valores de $p \leq 0,05$) identificadas mediante análise multivariada nas tabelas 21, 22 e 23. Manaus-AM, 2006 a 2007.....	106

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

C	Capsídeo
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DENV	Vírus da Dengue
DC	Dengue clássico
DCC	Dengue com complicação
DEET	N-dietil-toluamida
DENCO	Controle de dengue
DEPAM	Diretoria de Epidemiologia e Ambiente
DEPECEN	Diretoria de Ensino, Pesquisa e Controle de Endemias
E	Envelope
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FD	Febre por dengue
FHD	Febre hemorrágica do dengue
FI	Febre indiferenciada
FMTAM	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
FMUSP	Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
Hg	Mercúrio
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LACEN	Laboratório Central
NS	Proteína não estrutural
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>

PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Reação em cadeia de polimerase
Pré-M	Pré-membrana
PSC	Pronto Socorro da Criança
RE	Retículo endoplasmático
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido ribonucléico
SCD	Síndrome do choque do dengue
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SPSS	Statistic Package for Social Science
STATA	Statistics/Data Analysis
TDR	Tropical Diseases Resarch
ZL	Zona Leste
ZO	Zona Oeste
ZS	Zona Sul
%	porcentual
g	grama
°C	graus celsius
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
Kb	kilobase
Kg	Kilograma
dL	decilitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1. 1 A doença.....	19
1. 2 Histórico.....	20
1. 2.1 No mundo.....	20
1. 2.2 Nas Américas.....	21
1.2.3 No Brasil	22
1.2.4 Em Manaus.....	23
1.3 Epidemiologia.....	25
1.3.1 O vírus.....	25
1.3.2 O vetor e transmissão.....	26
1.4 Situação epidemiológica atual.....	29
1.4.1 Nas Américas.....	29
1.4.2 No Brasil.....	30
1.5 Imunopatogenese.....	31
1.6 Manifestações clínicas e laboratoriais.....	34
1.6.1 Classificação das formas clínicas.....	34
1.6.2 Sinais de alarme.....	39
1.6.3 Co-infecção.....	39
1.6.4 Co-morbidade.....	39
1.6.5 Manifestações clínicas na criança.....	39
1.6.6 Perspectiva para nova classificação clínica do dengue.....	40
1.7 Diagnóstico Diferencial.....	41
1.8 Exames laboratoriais e de imagem.....	41
1.8.1 Exames específicos.....	41
1.8.2 Exames inespecíficos.....	45
1.8.3 Ultrassonografia abdominal total.....	45
1.9 Tratamento.....	45
1.10 Critérios de internação.....	46
1.11 Critérios de alta.....	47
1.12 Prevenção e controle.....	47
1.12.1 Redução da incidência.....	47
1.12.2 Detecção precoce dos surtos e epidemia.....	47

1.12.3	Redução da letalidade.....	47
1.12.4	Para os viajantes.....	48
1.12.5	Vacina contra dengue.....	48
2.	JUSTIFICATIVA.....	49
3.	OBJETIVOS.....	50
3.1	Objetivo Geral.....	50
3.2	Objetivos específicos.....	50
4.	PACIENTES E MÉTODOS.....	51
4.1	Tipo de Estudo.....	51
4.2	Locais de Estudo.....	51
4.3	Preparo dos locais de estudo.....	52
4.4	População de referência.....	53
4.5	População de estudo.....	53
4.6	Critérios de inclusão.....	53
4.7	Seguimento Clínico.....	55
4.7.1	Exames inespecíficos.....	56
4.7.2	Exames específicos.....	56
4.8	Registro de dados.....	57
4.8.1	Identificação.....	57
4.8.2	Sinais e sintomas.....	57
4.8.3	Exames laboratoriais.....	59
4.8.4	Antecedentes patológicos.....	59
4.8.5	Uso de medicamentos.....	59
4.9	Variáveis de gravidade.....	60
4.10	Realização dos exames.....	61
4.11	Desenvolvimento do estudo de caso-controle.....	61
4.12	Variáveis que serão testadas como possíveis preditores de gravidade.....	61
4.12.1	Epidemiológicas.....	61
4.12.2	Clínicas.....	62
4.12.3	Laboratoriais.....	62
4.13	Tamanho da amostra.....	63
4.14	Análise estatística.....	63
4.15	Considerações éticas.....	64

5. RESULTADOS.....	65
5.1 Descrição das características da coorte estudada.....	67
5.1.1 Características epidemiológicas.....	67
5.1.2 Características clínicas da coorte estudada.....	70
5.1.3 Características encontradas nos resultados dos exames laboratoriais e de imagem na coorte estudada.....	80
5.2 Descrição das características dos casos e controles estudados.....	84
5.2.1 Características epidemiológicas dos casos e controles.....	85
5.2.2 Características clínicas dos casos e controles.....	86
5.2.3 Características encontradas nos resultados dos exames laboratoriais e de imagens nos casos e controles estudados.....	93
5.3 Identificação dos fatores de prognósticos associados à gravidade do dengue nos menores de 15 anos.....	97
5.3.1 Análise bivariada.....	99
5.3.2 Análise de regressão logística multivariada.....	101
6. DISCUSSÃO.....	107
6.1 Características da coorte estudada.....	108
6.1.1 Características epidemiológicas.....	108
6.1.2 Características clínicas.....	109
6.1.3 Características laboratoriais e de imagem.....	109
6.2 Características dos casos e controles.....	110
6.2.1 Características epidemiológicas.....	110
6.2.2 Características clínicas.....	110
6.2.3 Características encontradas nos exames laboratoriais e de imagem.....	112
6.3 Identificação dos fatores de prognóstico.....	113
6.3.1 Análise multivariada.....	113
7. CONCLUSÕES.....	115
7.1 Características gerais da coorte estudada.....	115
7.2 Fatores de prognósticos identificados.....	116
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
9. ANEXOS.....	128
10. APÊNDICES.....	131

1. INTRODUÇÃO

1.1- A DOENÇA

Dengue é uma doença infecciosa aguda, cujo agente etiológico é um Flavivírus, com quatro sorotipos conhecidos. Atualmente é a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui-se em sério problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do vetor⁸⁹. É a causa principal de hospitalização e morte entre crianças do Sudeste Asiático. Estima-se que dois quintos da população mundial vivem em áreas de risco potencial para dengue²⁶.

O número de casos notificados vem crescendo. No período de 1956 a 1980 foram notificados 1.547.760 casos no mundo, o que representa uma média anual de 61.910 casos. Nos cinco anos seguintes (1981 a 1985) a média anual de casos foi 260.861, fazendo total de 1.304.305. Desde 1986 até 1995 a média de casos por ano foi 350.000, o que representa, durante esses 10 anos, um total de 3.480.190 casos. Também constitui uma grande carga econômica para os países, com gastos diretos e indiretos de cada epidemia, como por exemplo, os gastos relacionados com assistência médica, muitas vezes necessitando de unidade de terapia intensiva, assim como os gastos para aplicação de medidas de controle vetorial⁹⁴.

Até tempos recentes, esta doença não fazia parte daquelas mais habituais; hoje, no entanto, constitui-se em um dos diagnósticos diferenciais obrigatórios nas doenças agudas febris e exantemáticas. O profissional de saúde deve estar sempre alerta para o diagnóstico precoce, principalmente se a pessoa é procedente de área endêmica, não esquecendo também, de notificar o caso às autoridades competentes.

É uma doença cujo espectro clínico inclui desde quadros febris inespecíficos até manifestações graves como: febre hemorrágica do dengue sem choque e febre hemorrágica do dengue com choque. A febre hemorrágica do dengue ocorre em 2 a

4% dos indivíduos reinfectedos²⁷. A maior preocupação tem sido o aumento dessas formas graves nos últimos anos³.

1.2 - HISTÓRICO

1.2.1 – No mundo

Os primeiros relatos sobre epidemia de uma doença compatível com dengue datam de 1779 a 1780 na Ásia, África e América do Norte, com outras ocorrências em mais 03 continentes indicando que este vírus e o mosquito tiveram uma distribuição mundial nos trópicos por mais de 200 anos. Durante esse período, o dengue foi considerado uma doença benigna, não fatal, e ocorria em intervalos longos, de 10 a 40 anos¹⁵.

A primeira pandemia ocorreu no Caribe e na Costa Atlântica dos Estados Unidos da América, a partir do Porto de Virgínia e que havia também ocorrido em locais distantes como Índia, Egito e Lima⁵¹.

A segunda pandemia foi de 1848 a 1850, atingindo Havana, Nova Orleans e outras cidades, estendendo-se posteriormente ao Texas, Flórida e Carolina do sul, EUA²².

A terceira pandemia, de 1879 – 1880, incluindo também Bermudas, Cuba, Panamá, Porto Rico, Venezuela e outros²².

Em 1897, uma epidemia de dengue com manifestações hemorrágicas, aconteceu em Havana e na Flórida de 1898 a 1899⁸.

O Panamá também foi afetado com extensas epidemias em 1904 e 1912 e a Austrália durante os anos de 1904 e 1905 com 94 óbitos³⁸.

Na África, em 1921 ocorreu uma epidemia de dengue com 40.000 casos na cidade de Durban, África do Sul, com presença de pacientes com manifestações hemorrágicas, mas até então sem registro de síndrome de choque. Em 1925, também houve surtos de dengue na África Oriental⁸.

Na Grécia, em 1927 – 1928, houve uma epidemia importante de dengue, em que 90% da população de Atenas foi infectada com quase um milhão de casos notificados e 1250 óbitos. Os sintomas hemorrágicos foram freqüentes⁷³.

Depois da segunda Guerra Mundial ocorreram epidemias de dengue

hemorrágica em diversos países do Sudeste Asiático³⁰. A primeira desta região foi Filipinas em 1956, sendo associada os vírus DENV-3 e DENV-4²⁰. Mais tarde, Tailândia em 1958 e Vietnã do Sul em 1960²⁹, assim como Cingapura em 1962, Malásia em 1963, Indonésia em 1969 e Birmânia em 1970 foram também afetados. Esses países apresentavam epidemias que se repetiam a cada ano durante a época de chuvas com milhões de casos novos e de óbitos, predominantemente em crianças²⁸. Nestas epidemias identificaram-se os vírus DENV-2, DENV-3 e DENV-4⁵¹.

1.2.2 - Nas Américas

O dengue tem sido relatado nas Américas há mais de 200 anos. Em 1977, o vírus DENV-1 foi identificado nas Américas, inicialmente em Jamaica, disseminando-se pela maioria das ilhas do Caribe, causando epidemias⁵⁴. Em 1978, este sorotipo ocasionou extensas epidemias na Venezuela, Colômbia, Guiana Francesa, Honduras e em 1980 atingiu El Salvador, Guatemala, Belize, México e o estado do Texas nos Estados Unidos da América⁴³.

A partir de 1980, foram notificadas epidemias em vários países, aumentando consideravelmente a magnitude do problema nas Américas. A febre hemorrágica do dengue afetou Cuba em 1981 e foi o mais significativo evento da década, pois foi responsável pelo pior impacto humano, até então jamais observado na história do dengue nas Américas⁵⁹. Essa epidemia foi causada pelo vírus DENV-2, tendo sido o primeiro relato de febre hemorrágica do dengue, ocorrido fora do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental⁴¹. Foram notificados 344.203 casos com 116.143 hospitalizações. Destes, 10.312 casos foram considerados graves com 158 óbitos, sendo 101 de crianças³⁹.

Em outubro de 1989, aconteceu na Venezuela um surto de dengue hemorrágico/síndrome do choque do dengue com um total de 8.619 casos e 117 óbitos, sendo identificados os sorotipo DENV-1, DENV-2 e DENV-4. Dois terços dos casos ocorreram em crianças menores de 15 anos. Foi considerado o segundo episódio mais grave nas Américas⁸⁶.

O surgimento de febre hemorrágica do dengue nas Américas é muito semelhante ao que ocorreu no Sudeste da Ásia. Em 2002, mais de 30 países latino-americanos relataram mais de 1.000.000 casos de febre do dengue. A febre

hemorrágica do dengue ocorreu em 20 países, com mais de 17.000 casos, incluindo 225 mortes²³.

1.2.3 - No Brasil

Os relatos mais antigos sobre dengue no Brasil referem-se às epidemias ocorridas em 1846, 1847 e 1848 no estado do Rio de Janeiro. Ao mesmo tempo uma epidemia idêntica acontecia na Bahia, Pernambuco e em outras províncias do norte. Esta epidemia ficou conhecida na época, por “polka” e febre rheumatica eruptiva⁶⁷.

Em 1889, Ribeiro da Luz apresentou no primeiro Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, um relato completo sobre uma moléstia epidêmica que apareceu em Valença em 1886, onde descreve todas as semelhanças entre a febre de Valença (Rio de Janeiro) e a febre dengue⁴⁹.

Em 1890, Trajano Joaquim dos Reis descreve uma epidemia de dengue em Curitiba (Paraná), apresentando detalhes das manifestações clínicas⁶⁸. Já no século XXI foram descritas epidemias na cidade de São Paulo, em Santa Maria no Rio Grande do Sul⁵⁰ e Niterói no Rio de Janeiro^{53, 63}.

A primeira descrição de uma epidemia, documentada clínica e laboratorialmente teve início em 1981 e durou até agosto de 1982, no estado de Roraima, onde se identificou os sorotipos DENV-1 e DENV-4 em pacientes e em mosquitos *Aedes* capturados, por meio de material inoculado em células do mosquito *Aedes albopictus* (C6/36)^{60,71}. A partir de 1986, identificou-se a ocorrência da circulação do sorotipo DENV-1, inicialmente no estado do Rio de Janeiro e depois no Ceará e Alagoas⁹⁰. Em 1987, houve uma epidemia em São Paulo⁴⁷. Em 1990, acontece no Rio de Janeiro uma epidemia pelo DENV-2, onde foram notificadas cerca 300 casos de febre hemorrágica do dengue e um ano depois acontece também uma epidemia por esse mesmo sorotipo em Araguaína, estado do Tocantins⁹⁰. O sorotipo DENV-3 foi isolado pela primeira vez no Brasil, em 2002, no município de Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, a partir de um caso autóctone, em que uma paciente de 40 anos de idade, apresentava sinais e sintomas de febre do dengue⁵⁹. Com a introdução do sorotipo DENV-3, houve um dramático aumento de casos, tanto de dengue clássico como de febre hemorrágica do dengue. Este sorotipo espalhou-se rapidamente para a maioria do território brasileiro⁸⁷. Desde

então, circulam os três sorotipos (DENV-1, DENV-2 e DENV-3) e várias epidemias se repetem no Brasil.

O Brasil tornou-se o país do mundo com a maioria dos casos notificados de febre do dengue, com mais de três milhões de casos notificados de 2000 a 2003. Isto representa 78% do total de casos notificados nas Américas e 61% de todos os casos relatados a Organização Mundial de Saúde⁸⁷.

1.2.4 - Em Manaus

A identificação do *Aedes aegypti* em Manaus-AM data de agosto de 1996, no bairro da Praça 14 de Janeiro. Após isso, detectou-se o mosquito no bairro de São José (Zona Leste de Manaus) e progressivamente alcançou toda a cidade. O primeiro caso de dengue autóctone foi registrado na última semana de março de 1998, quando então intensificou a transmissão, evoluindo para a primeira epidemia com 15.608⁷⁵ casos notificados e o sorotipo responsável foi DENV-1. Em 1999, foi identificado o sorotipo DENV-2 e, em 2001, acontece a segunda epidemia com 18.250 casos⁷⁶ com aparecimento dos primeiros casos de febre hemorrágica do dengue. Em 2002, foi identificado o sorotipo DENV-3, passando a circular os três sorotipos, mas a predominância do sorotipo DENV-3, ocorreu em 2007. A partir daí ficou circulando os três sorotipos na cidade de Manaus (Figura 1).

Observa-se ao passar dos anos, um aumento na proporção de casos entre os menores de 15 anos. Em 1998, por ocasião da primeira epidemia e em 2001 (segunda epidemia), o registro de casos nesse grupo etário foi 15,7% e 18,3% respectivamente. Comparando com os anos seguintes, não epidêmicos, fica evidente a existência de um aumento bastante relevante até o ano de 2008, com 59,2% de casos (Tabela 1), mostrando, desta maneira, a maior frequência nesse grupo etário.

Ano	Sorotipo Identificado	Sorotipo Circulante
1998	DEN – 1	DEN-1
1999	DEN – 2	DEN-1* e DEN-2
2000	-	DEN-1* e DEN-2
2001	-	DEN-1 e DEN-2*
2002	DEN – 3	DEN-1, DEN-2*e DEN-3
2003 – 2005	-	DEN-1, DEN-2* e DEN-3
2006	-	DEN-3
2007	-	DEN-1, DEN-2, DEN-3*
2008	-	DEN-3

Figura 1 - Identificação e circulação dos sorotipos do vírus do dengue, segundo o ano e predominância do vírus no município de Manaus.

Fonte: SINAN/DEPAM/SEMSA * Vírus predominante.

Tabela 1 - Frequência dos casos de dengue em Manaus, 1998 a 2008.

Ano	< 15 anos		≥ 15 anos		Total
	Nº	%	Nº	%	
1998*	2.413	15,7	12.952	84,3	15.365
1999	1.306	23,6	4.217	76,4	5.523
2000	691	10,3	5.992	89,6	6.683
2001*	3.373	18,3	1.501	81,7	18.424
2002	217	10,9	1.756	89,1	1.973
2003	1.101	25,9	3.143	74,1	4.244
2004	416	39,6	634	60,4	1.050
2005	431	35,6	778	64,4	1.209
2006	226	46,9	256	53,1	482
2007	888	58,9	620	41,1	1.508
2008	3.504	59,2	2.417	40,8	5921

Fonte: SINAN/DEPAM-SEMSA/Manaus * Anos epidêmicos

1.3- EPIDEMIOLOGIA

1.3.1 - O vírus

O vírus da dengue (DENV) pertence à família *Flaviridae* e ao gênero *Flavivirus*, sendo conhecidos quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), os quais divergem em aproximadamente 30% em suas sequências protéicas³⁴. O material genético é constituído de uma única fita de RNA de 11 Kilobases (Kb) de polaridade positiva, com peso molecular aproximadamente 3.3×10^5 daltons. É um vírus envelopado que possui três proteínas estruturais e sete não estruturais.

As proteínas estruturais são: capsídeo (C), pré-membrana (pré-M) e do envelope (E).

As proteínas não estruturais são: NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5.

As proteínas estruturais estão imersas na bicamada lipídica³³. A glicoproteína do envelope (E) é responsável tanto pela ligação ao receptor, quanto pelo processo de fusão com a membrana celular do endossomo e liberação dos componentes virais no citoplasma celular. A pré-M é clivada por uma furinoprotease e passa a assumir a sua forma madura, constituindo a proteína de Membrana (M). A figura 2 corresponde à morfologia do vírus do dengue, mostrando a partícula imatura (A) e a partícula madura (B).

A clivagem de pré-M em M é fundamental para a infectividade do vírus, pois partículas imaturas não são capazes de promover a fusão do vírus com a membrana celular, inclusive com endossomo.

As sequências dos nucleotídeos das proteínas não estruturais têm sido estudadas detalhadamente, uma vez que variações nas sequências de NS1 e NS3 têm sido associadas ao aumento de virulência de alguns genótipos. A proteína NS1 tem ainda uma importância na patogênese, pois anticorpos anti-NS1 estão envolvidos na destruição de células infectadas⁴⁵.

A clivagem permite que as partes da proteína E que se projetam do vírus, fiquem mais evidentes ⁴⁵.

Morfologia

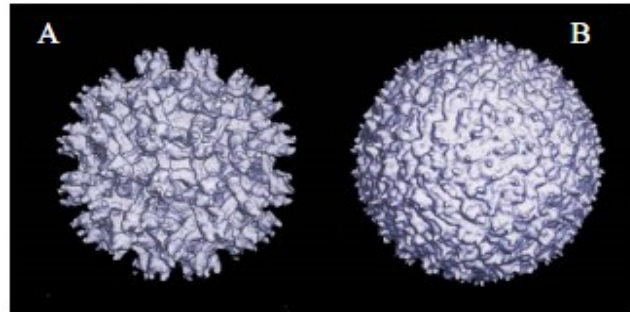
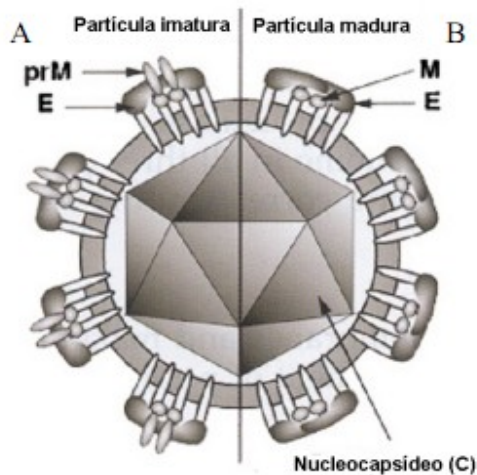


Figura 2 – Esquema da partícula viral imatura (A) e madura (B) do vírus do dengue. Fonte: Barros MCES, 2007.

1.3.2- O vetor e a transmissão`

O principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti* e está estreitamente ligado ao habitat humano. É mais ativo durante o dia, com picos de atividade entre 2 e 3 horas após o nascer do dia e algumas horas antes do anoitecer. As fêmeas desse mosquito são as responsáveis pela transmissão e dispersão de vários sorotipos e um único mosquito infectado pode infectar várias pessoas²¹.

A transmissão do vírus do dengue ocorre quando o mosquito fêmea *Aedes aegypti* pica uma pessoa infectada, na fase de viremia, que dura aproximadamente 5 dias após o início dos sintomas. O mosquito ao picar, ingere o sangue que contém o vírus, e este se replica dentro do mosquito durante um período de 8 a 12 dias. Este período é chamado de período de incubação extrínseca. Este mosquito, ao picar uma pessoa susceptível, transmite o vírus, que por sua vez se replicará por um período que pode durar de 3 a 14 dias. Este período é chamado de período de incubação intrínseca (Figura 3)⁹⁵.

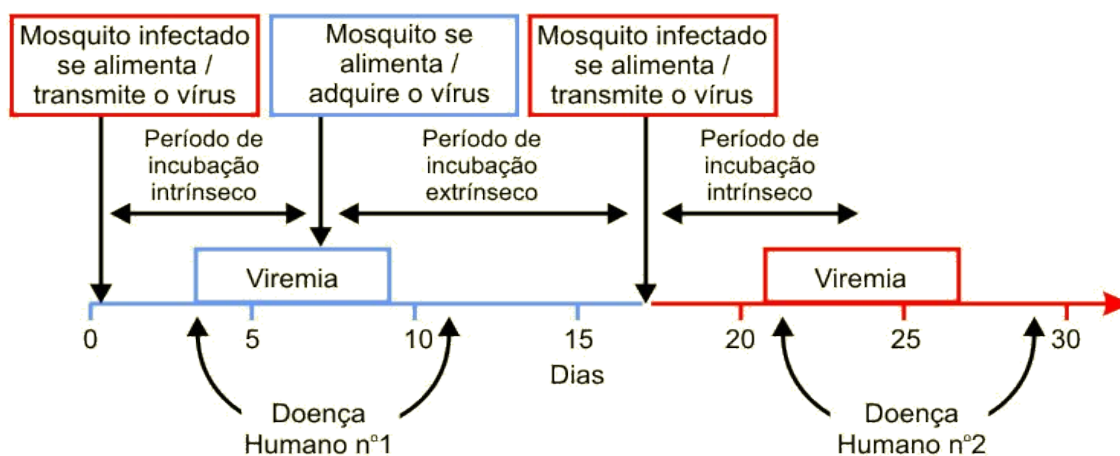


Figura 3 – Ciclo de transmissão do vírus da dengue.

Fonte: www.cdc.gov (adaptado)

Após serem inoculados, os vírus do dengue fazem uma primeira replicação em células musculares estriadas, lisas e fibroblastos, bem como em linfonodos locais. Seguindo tal multiplicação, tem início a viremia, disseminando-se por todo o organismo. Os vírus podem circular livres, no plasma ou no interior de monócitos/macrófagos. Sabe-se que os vírus do dengue têm tropismo por essas células fagocitárias, as quais são os maiores sítios de replicação viral⁵⁵. A replicação viral ocorre da seguinte forma (Figura 4):

- Adsorção (ligação) do vírus na célula hospedeiro;
- Endocitose mediada por receptores;
- Fusão do envelope viral;
- Internalização do nucleocapsídeo no citoplasma, liberação e tradução do RNA viral;
- Síntese do megapeptídeo que, após clivagem, origina as proteínas estruturais e não-estruturais;
- Replicação do genoma pelo complexo polimerase;
- Montagem das partículas virais por brotamento no retículo endoplasmático (RE);
- Transporte das partículas virais do RE para o complexo de Golgi;
- Liberação de partículas virais neoformadas por exocitose.

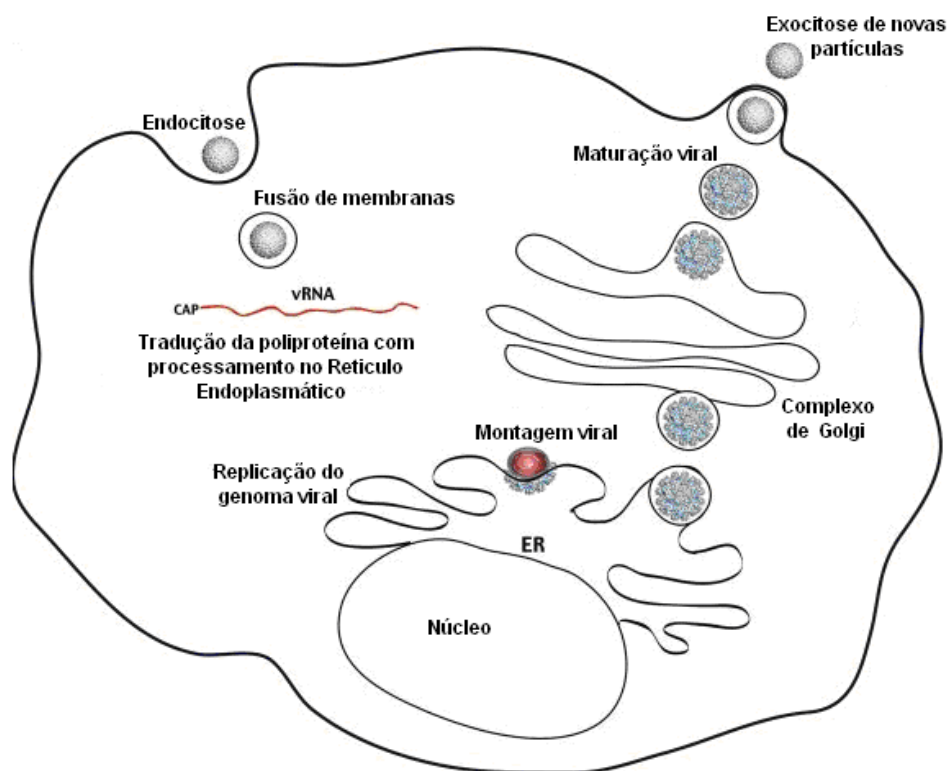


Figura 4 – Replicação viral do vírus dengue na célula do hospedeiro.
 Fonte: Adaptado de <http://chen.bio.purdue.edu/images/flavi/viruslifecycle.jpg>

Quanto à transmissão vertical, a imunopatogênese não foi bem estabelecida ainda. No entanto, no que diz respeito ao feto, existem trabalhos que relatam um aumento na incidência de malformações no tubo neural de recém nascidos cujas mães tiveram dengue no primeiro trimestre de gravidez, durante uma epidemia na Índia. Existem também relatos de partos prematuros e de baixo peso ao nascimento⁶⁹. Existem pouquíssimos casos registrados, alguns autores têm relatado que a forma grave do dengue pode afetar o recém-nascido quando a mãe apresenta a síndrome febril nos 4 dias antes do parto⁴⁷. Isso foi sugerido em um estudo com 3 mulheres grávidas, em que uma apresentou síndrome febril 8 dias antes do parto, outra 4 dias antes do parto e a última no mesmo dia do parto, todas com DENV-2 confirmados. Dessas, a que teve dengue 4 dias antes do parto teve seu quadro clínico complicado e seu filho nasceu com comprometimento de múltiplos órgãos e foi a óbito⁸⁹.

1.4- SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ATUAL

1.4.1- Nas Américas

O dengue é uma enfermidade endêmica na maior parte dos países das Américas. Segundo a Organização Mundial de Saúde, até a data de 17 de março de 2009, os países informaram que em 2008 foram notificados 850.769 casos de dengue, havendo uma diminuição de 5,5% quando comparado com os 900.754 notificados em 2007. Apesar da diminuição no número de casos, houve um aumento no número de óbitos por formas graves do dengue. Em 2008 (38.621), houve um aumento de 46% das formas graves quando comparados com 2007 (26.413). Quanto aos óbitos, em 2008 foram notificados 584 óbitos por dengue com um aumento de 84% comparando com os 317 óbitos registrados em 2007. Este aumento em 2008 foi devido, principalmente, pelos casos ocorridos no Cone Sul, especificamente o Brasil, resultado da epidemia de dengue ocorrida no Rio de Janeiro naquele ano, concentrando 57% (n=22.140) dos casos de dengue hemorrágico e formas complicadas de dengue e 81,8% (n=478) dos óbitos por dengue (Figura 5 e 6) ⁹².

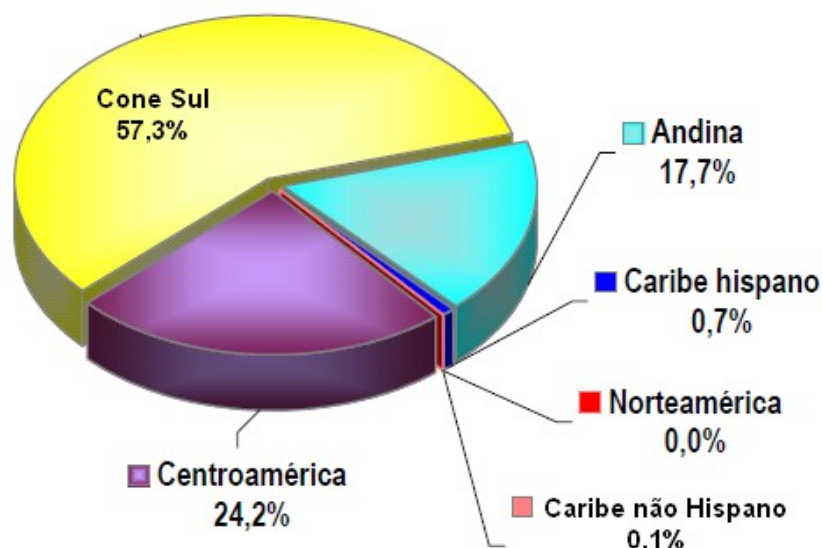


Figura 5 – Distribuição percentual de febre hemorrágica do dengue, por subregião, 2008.

Fonte: www.who.int/topics/dengue

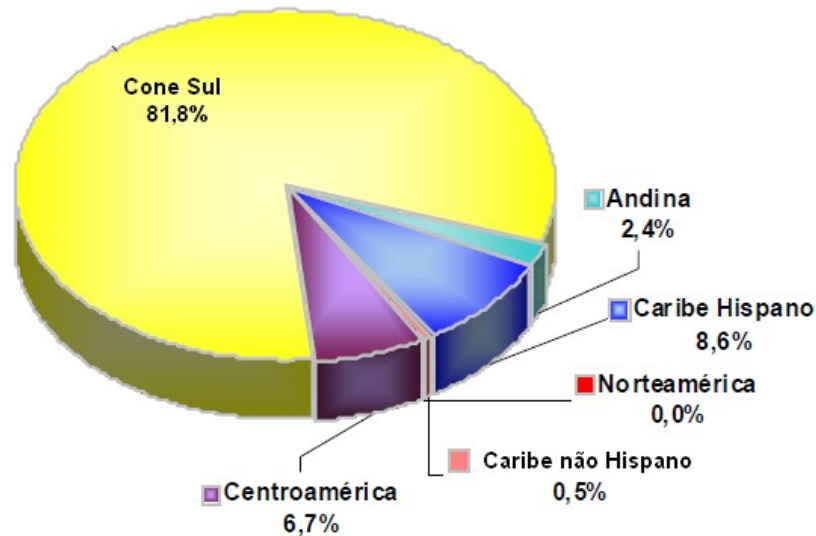


Figura 6 – Distribuição percentual do número de óbitos por dengue, segundo a subregião, 2008.

Fonte: www.who.int/topics/dengue

1.4.2 - No Brasil

Em 2009, até a semana epidemiológica 24, foram notificados 368.184 casos suspeitos de dengue, 1.135 casos confirmados de febre hemorrágica do dengue (FHD) e a ocorrência de 82 óbitos por FHD (taxa de letalidade de 7,2%). Também foram confirmados 2.147 casos de dengue com complicação (DCC), com 51 óbitos e taxa de letalidade de 2,4%. A taxa de letalidade do total de casos graves (FHD+DCC) foi 4,1%. Em 2008, no mesmo período, ocorreram 3.538 casos de FHD e 16.549 de DCC, o que mostra uma importante redução no número de casos graves em 2009 (83,6%). Quanto ao número de óbitos, foram confirmados no mesmo período 209 por FHD e 238 por DCC. A taxa de letalidade total de casos graves foi de 2,2% (Figura 6). Os sorotipos circulantes são DENV-1, DENV-2 e DENV-3, com predomínio para o sorotipo DENV-2 (48,9%)⁵.

Em 2009, com relação aos casos confirmados de FHD, 90,3% concentram-se em oito estados: Bahia (26,7%), Mato Grosso (21,5%), Espírito Santo (17,4%), Goiás (6,4), Pará (5,5%), Minas Gerais (4,8%), Amazonas (4,0%) e Roraima (4,0%)⁵.

1.5 - IMUNOPATOGÊNESE

A febre do dengue, assim como a febre hemorrágica do dengue, pode ser causada por qualquer um dos quatro sorotipos. O vírus tem como local de preferência para replicação no ser humano as células do sistema fagocítico-mononuclear. Não se conhece inteiramente a patogênese dos casos graves de dengue (dengue hemorrágico e síndrome de choque da dengue). Diversas teorias tentam explicar as alterações que ocorrem em um paciente com febre hemorrágica do dengue ou síndrome do choque do dengue.

Teoria de Halstead – é a teoria mais difundida, conhecida como “teoria sequencial” relaciona a FHD com infecções sequenciais por diferentes sorotipos do vírus do dengue, após um período de 3 meses a 5 anos^{30,31}. Nessa teoria, a resposta imunológica decorrente da infecção prévia por outro sorotipo, rapidamente começa a sintetizar anticorpos que reagem, mas não conseguem neutralizar o vírus. Esses anticorpos se unem ao vírus formando os imunocomplexos que facilitariam a penetração do vírus em fagócito mononuclear pelo receptor Fc do monócito/macrófago. No interior destas células ocorreria a multiplicação viral e posterior liberação do vírus (viremia) e disseminação nos tecidos. Este crescimento na produção de partículas virais, aumenta a formação de complexos imunes, que por sua vez, ativam o sistema de complemento na liberação de anafilatoxinas resultando no aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma, coagulação intravascular e diminuição do volume sanguíneo (hipovolemia) seguida de choque hipovolêmico. Esse fenômeno se conhece como *imuno-amplificação* ou amplificação dependente de anticorpos (ADA)³².

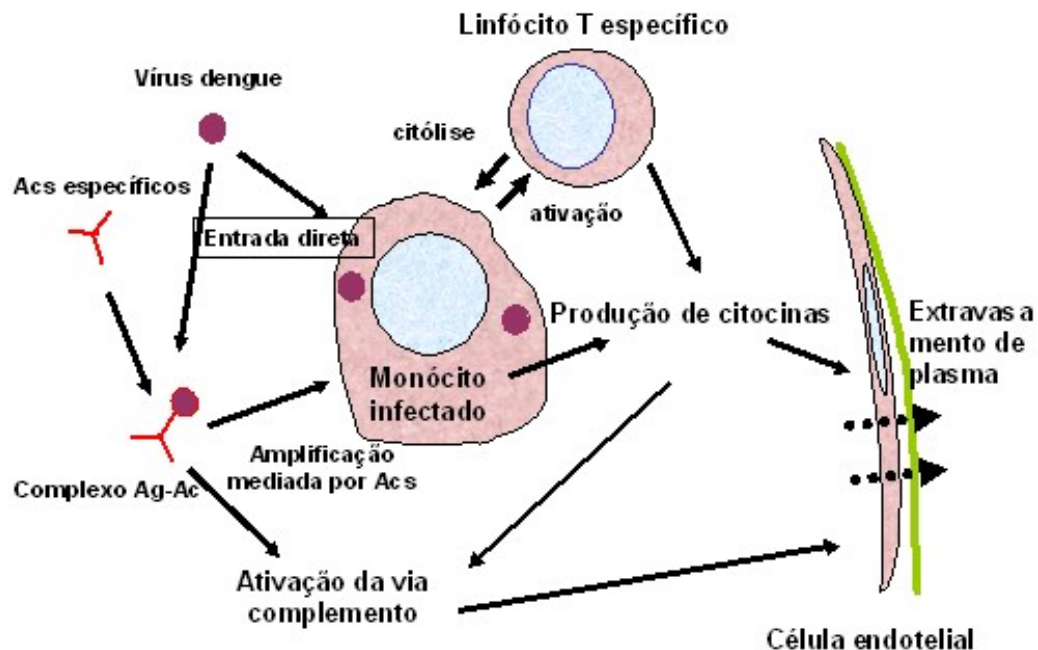


Figura 7 – Modelo da imunopatogenia da febre hemorrágica do dengue.
 Fonte: Adaptado do <http://www.umassmed.edu/cidvr/faculty/rothman.cfm>

Teoria de Rosen - relaciona o aparecimento de FHD à virulência da cepa infectante, de modo que as formas mais graves sejam resultantes de cepas extremamente virulentas⁷⁴.

Teoria integral de multicausalidade: tem sido proposta por Kourí e colaboradores, segundo a qual se aliam vários fatores de risco (fatores individuais, virais e epidemiológicos) às teorias de Halstead e da virulência da cepa, baseado em uma análise aprofundada da literatura e experiência cubana. A integração desses fatores de risco promoveria condições para a ocorrência da FHD (Figura 8)⁴⁰. Esses fatores são:

Epidemiológicos: alta densidade vetorial, alta densidade populacional, muitas pessoas susceptíveis e ampla circulação simultânea de vários sorotipos.

Virais: variações genéticas em cada sorotipo, virulência da cepa e as infecções sequenciais.

Fatores do hospedeiro: infecções secundárias, doenças crônicas, resposta imunológica, crianças, raça branca, sexo feminino e estado nutricional.

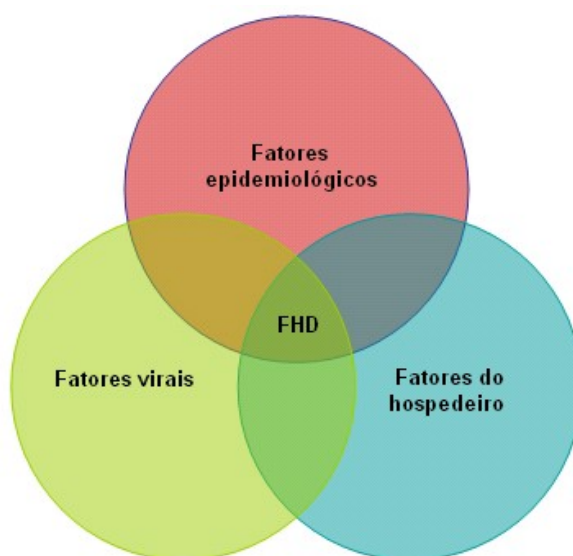


Figura 8 – Fatores de risco da febre hemorrágica do dengue
Fonte: adaptado da OMS.

Hipótese da apoptose desencadeada pelo vírus do dengue - vários trabalhos têm mostrado que a infecção pelo vírus do dengue induz a apoptose celular¹⁰. Acredita-se que esse fenômeno contribua no mecanismo fisiopatológico do dengue. Durante a epidemia de Cuba em 1997, em cinco de seis indivíduos que morreram por FHD, foram detectadas células apoptóticas pela técnica de imunohistoquímica, em células cerebrais, nos glóbulos brancos, intestinais, pulmonares e células endoteliais microvasculares⁴⁸.

Na realidade, os mecanismos que ocasionam as formas graves do dengue ainda não foram completamente elucidados. Porém, há indícios de que as células alvos incluem células dendríticas, monócitos, linfócitos, hepatócitos e células do endotélio vascular. A replicação viral parece ocorrer nestas células. Os danos a estas e outras células alvos ocorrem através de mecanismo imune relacionado com a reação cruzada de anticorpos e citocinas liberadas por estas células. Há evidencia ainda, de uma ativação celular concomitante, bem como a supressão imune durante a infecção pelo vírus do dengue. A ativação das células T de memória resulta na atuação em cascata de citocinas inflamatórias incluindo fator de necrose tumoral alfa, interleucinas (IL-2, IL-6 e IL-8) e outros mediadores químicos que aumentam a permeabilidade do endotélio vascular ou provocam a morte das células alvos através da apoptose⁴⁶.

A resposta a esta infecção é uma imunidade permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). Entretanto, a imunidade cruzada (heteróloga) existe temporariamente. A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser primária ou secundária. A resposta primária se dá em pessoas não expostas anteriormente ao flavivírus e o título dos anticorpos se eleva lentamente. A resposta secundária se dá em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que tiveram infecção prévia por flavivírus, e o título dos anticorpos se eleva rapidamente, atingindo níveis altos⁹⁴.

1.6 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

O dengue manifesta-se clinicamente desde formas inaparentes até quadros graves de hemorragia e choque⁹⁴. Também existem as chamadas formas “atípicas”⁸⁴ ou “predomínio visceral”⁵⁷ ou ainda dengue com complicação³ que resultam do acometimento intenso de um órgão ou sistema: encefalopatia, miocardiopatia ou hepatopatia por dengue, entre outras.

1.6.1 – Classificação das formas clínicas

As formas mais características da infecção por vírus do dengue são: a febre indiferenciada, a febre por dengue (FD), também conhecida como dengue clássico (DC) sem sangramento ou com sangramento, a febre hemorrágica do dengue (FHD) sem choque ou com choque⁹³ e dengue com complicação (DCC)³ (Figura 9). É uma doença dinâmica, podendo passar de uma forma clínica para outra muito rapidamente.

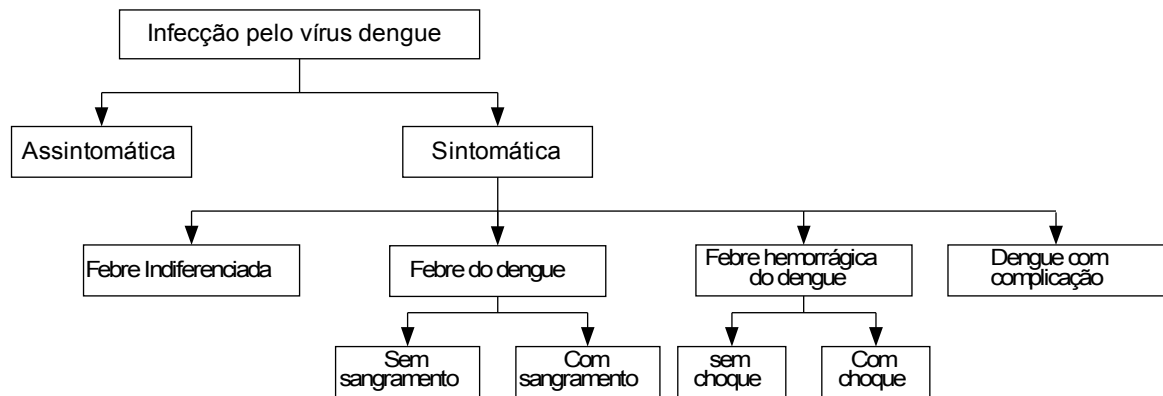


Figura 9 - Manifestações clínicas da infecção pelo vírus do dengue.
Fonte: Adaptado da WHO, 1997.

Febre Indiferenciada

Apresenta-se como quadro febril inespecífico, geralmente acompanhado de uma erupção do tipo maculopapular. É a forma clínica mais comum entre as formas sintomáticas do dengue. É indistinguível das outras doenças virais agudas e ocorre mais em lactentes e pré-escolares.

Febre por Dengue (FD) ou Dengue Clássico (DC)

Os primeiros sintomas consistem em febre alta de início abrupto, às vezes dois picos, cefaléia intensa, dor retro-orbitária, mialgias, artralgias, náuseas e vômito, exantema e prurido. Podem ser acompanhadas de sangramentos como petéquias, prova do laço positiva, epistaxe, sangramento gengival, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia, entre outras. Essa forma clínica é mais frequente em crianças maiores e adultos⁹³.

Esse quadro pode durar de três a sete dias ou estender-se até 10 dias. Geralmente é benigno e autolimitado e a convalescença pode prolongar-se por várias semanas, particularmente em adultos, com grande debilidade física, certo grau de apatia e em alguns casos anorexia⁷⁷.

Os leucócitos podem estar diminuídos até $2.000/\text{mm}^3$, com discreta linfocitose e desvio à esquerda. As plaquetas podem estar normais ou pode haver uma trombocitopenia de $100.000/\text{mL}$, com coagulograma normal e prova do laço às vezes positiva. A hemoconcentração mostra escassa variação e não se encontra

anemia. Na prática, existem casos de FD com trombocitopenia inferior ao referido e alterações da coagulação às vezes, mas a febre do dengue nem sempre está associada a sangramentos³³.

Febre Hemorrágica do Dengue (FHD)

O quadro clínico inicial é semelhante ao dengue clássico, e quando ocorre a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia, surgem as manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas pela prova do laço, queda das plaquetas a um valor igual ou menor que 100.000/mL e o extravasamento de plasma evidenciado por derrames cavitários, aumento do hematócrito em 20% do valor basal e/ou hipoalbuminemia. Pode ainda apresentar mialgia e artralgia, cefaleia, dor retro-orbitária, exantema e manifestações digestivas como vômito e dor abdominal⁹³. A diarreia pode estar presente. Nas crianças, os sintomas respiratórios altos são escassos ou estão ausentes e alguns têm considerado que são produzidos por infecções concorrentes⁵¹.

Em qualquer momento, a prova do laço pode tornar-se positiva ou pode aparecer hemorragias espontâneas. A hepatomegalia é frequente nesta forma clínica. Pode apresentar convulsões e depressão da consciência com o líquido cefalorraquidiano claro e transparente, sem alterações bioquímicas significativas⁷⁵.

O período crítico da doença ocorre quando a febre desaparece ou a temperatura se faz subnormal. Nesse momento, ainda pode ocorrer, durante o final da etapa febril, os derrames em cavidades serosas como ascite ou hidrotórax. As manifestações hemorrágicas aparecem ou pioram e pode-se observar uma convergência da pressão sanguínea arterial, hipotensão e choque⁶⁵.

Na etapa de descompensação, é habitual constatar taquicardia e taquisfigmia; se ocorrer o contrário e o paciente apresentar bradicardia, deve-se investigar a possibilidade de comprometimento do miocárdio por dengue, sendo mais frequente no adulto.

Os dados de laboratório mais característicos são trombocitopenia e aumento do hematócrito³⁷. O extravasamento do plasma é a característica fundamental desta forma clínica, é o que diferencia a febre do dengue com sangramento da febre hemorrágica do dengue⁹³.

O dengue hemorrágico é uma das principais causas de hospitalização e óbito na faixa etária até 10 anos no sudoeste asiático⁵⁶.

Utilizando-se os critérios clínicos e laboratoriais, a febre hemorrágica do dengue (FHD), segundo a Organização Mundial de Saúde (1997), é classificada em quatro graus, de acordo com a gravidade da doença, onde os grau III e IV são considerados como síndrome do choque do dengue. Geralmente é difícil classificar o paciente nos diferentes graus de gravidade, principalmente nos graus III e IV.

Grau I: Febre, acompanhada de dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retro-orbital, mialgia e artralgia, erupção cutânea; deverá apresentar contagem de plaquetas igual ou inferior a 100.000/mL, alguma evidencia de extravasamento plasmático, como aumento de hematócrito igual ou maior que 20% do valor basal, ou hipoalbuminemia ou derrame cavitário e a única manifestação hemorrágica presente é a prova do laço positiva;

Grau II: além das manifestações constantes no grau I, somam-se hemorragias espontâneas leves (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros);

Grau III: todas as manifestações presentes no grau II associado ao colapso circulatório, com pulso fraco e rápido e hipotensão arterial, pele pegajosa e fria e inquietação;

Grau IV: todas as manifestações presentes no grau III associado ao choque profundo, com ausência da pressão arterial e pressão de pulso imperceptível.

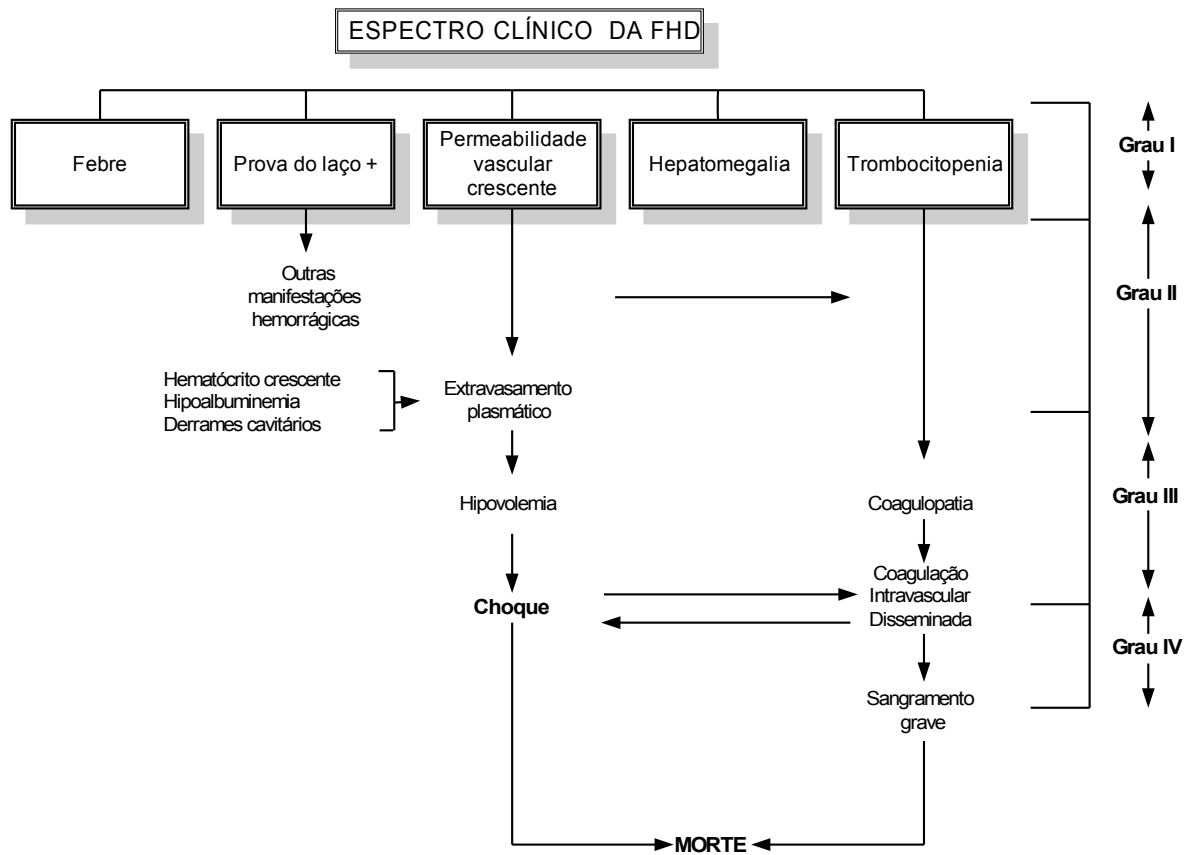


Figura 10 – Espectro clínico da febre hemorrágica do dengue.
Fonte: Adaptado da OMS, 2001.

Dengue com complicação

É todo caso de dengue que evolui para forma grave, mas não preenche completamente os critérios para febre hemorrágica do dengue de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Nesta situação a presença de pelo menos uma das alterações clínicas e/ou laboratoriais a seguir é suficiente para encerrar o caso como dengue com complicação: alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, hemorragia digestiva volumosa, derrame pleural, pericárdico e ascite, plaquetopenia inferior a 20.000/mL, leucometria igual ou inferior a 1000/mL e casos de dengue que evoluem para o óbito e não possuem todos os critérios para febre hemorrágica do dengue³.

1.6.2 - Sinais de alarme ⁴

São sinais clínicos e laboratoriais que anunciam a possibilidade do paciente com dengue evoluir para forma grave: dor abdominal intensa, vômitos persistentes, lipotimia, hepatomegalia, sangramentos, sonolência e/ou irritabilidade, diminuição da diurese, diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia, aumento repentino do hematócrito, queda abrupta das plaquetas, desconforto respiratório, pressão arterial convergente (diferença < 20mmHg entre a sistólica e a diastólica) e enchimento capilar lento (>2 segundos).

1.6.3- Co-infecção

É a presença da associação de outras doenças infecciosas em paciente com dengue, resultando na modificação da apresentação clínica, podendo conduzir a um atraso no diagnóstico do dengue ou da outra doença e agravar o prognóstico. Logo, não se deve eliminar a hipótese de outra doença, antes de diagnosticar manifestações incomuns ⁶².

1.6.4- Co-morbidade

Outras doenças não infecciosas podem coexistir com o dengue, levando também a uma modificação do quadro clínico e a um prognóstico sombrio. Tem sido descrito em pacientes com dengue a presença de doenças, como doença de Kawasaki, anemia falciforme, asma, diabetes mellitus, hipertensão arterial, cardiopatia congênita, doença renal crônica e manifestações alérgicas (asma, dermatite atópica, etc) ^{41, 80}.

1.6.5 – Manifestações clínicas na criança

Na maioria das vezes, apresentam-se como uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos: apatia, sonolência, recusa da alimentação, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. A forma grave coincide geralmente com a defervescência da febre, entre o terceiro e quinto dia de doença, enquanto no adulto pode ocorrer no sexto ou sétimo dia. O agravamento geralmente é súbito na criança, enquanto no adulto é mais gradual ^{24, 89}.

1.6.6 – Perspectivas para nova classificação clínica do dengue

A Organização Mundial de Saúde e Programa de Formação e Investigação de Doenças Tropicais (OMS/TDR) estão realizando encontros com especialistas, que propõem um sistema simplificado de classificação de dengue, com base em uma revisão de dados clínicos dos estudos recentemente concluídos em sete países do Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e da América Latina, que foram apoiados pelo TDR e pela OMS, com financiamento pela União Européia e pela Wellcome Trust.

O estudo multicêntrico conhecido como "DENCO" (Controle da Dengue), concluiu que por meio de testes clínicos e laboratoriais simples é possível classificar os pacientes com dengue de forma mais prática em dois níveis gerais de gravidade, com subclassificações certas, com potencial vantagem operacional⁸⁵.

O novo sistema de classificação proposto para dengue é muito mais simples que o sistema atual de cinco categorias da doença. O sistema agrupa os novos casos de dengue em apenas duas grandes categorias tendo como base a gravidade da doença. Os dois grupos são: dengue grave e dengue com ou sem sinais de alarme (Figura 11)⁵².

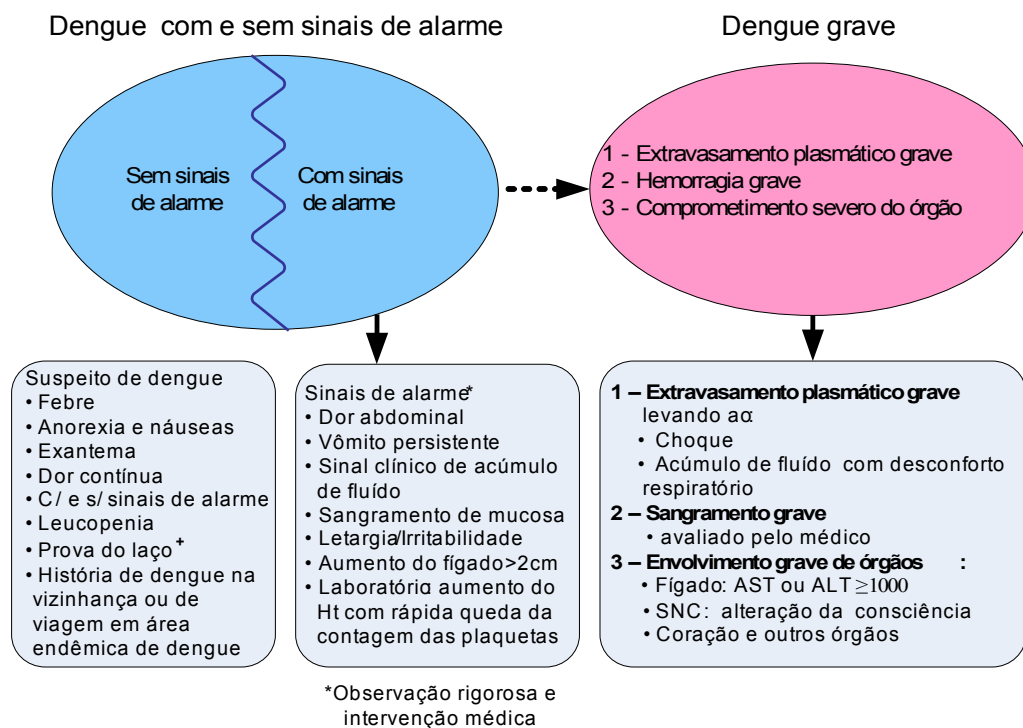


Figura 11 – Classificação do dengue de acordo com o resultado do projeto Denco.
Fonte: http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol61_2_09/mtr01209.htm (adaptado)

1.7- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de febre do dengue e de febre hemorrágica do dengue inclui uma variedade de doenças infecciosas, como rubéola, sarampo, influenza, hepatite, febre tifoide, meningococemia, leptospirose, febre amarela, dentre outras, e não infecciosas, como síndrome purpúrica, abdome agudo cirúrgico, apendicite e colecistite. É imprescindível conhecer o quadro epidemiológico e clínico das doenças febris próprio da região e da época para definir um diagnóstico diferencial bem justificado^{89,95}.

1.8 - EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

1.8.1- Exames específicos

A confirmação da infecção humana pelo vírus dengue inclui basicamente quatro métodos: isolamento viral, detecção de anticorpos, detecção de antígenos virais e detecção do genoma viral.

Isolamento viral (IV) – quatro métodos foram rotineiramente utilizados para o vírus do dengue: inoculação intracerebral em camundongos recém-nascidos, inoculação em culturas de células de mamíferos, inoculação intratorácica em mosquito adulto e inoculação em células do mosquito²⁵.

- Inoculação intracerebral em camundongos recém-nascidos – tem várias desvantagens, incluindo alto custo, tempo para isolamento e baixa sensibilidade.
- Cultura em células de mamíferos – apresenta as mesmas dificuldades da inoculação intracerebral.
- Inoculação em mosquito – é o mais sensível. Os mosquitos utilizados: *Aedes aegypti*, *A. albopictus*, *Toxorhynchites amboinenses* e *T. splendens*. As desvantagens são, o trabalho árduo requerido, a necessidade de insetários para produzir grande número de mosquitos para a inoculação, o isolamento e precauções para evitar a libertação dos mosquitos infectados⁷².

- Cultura em célula de mosquito – é o método mais recente, desenvolvido para o isolamento do vírus do dengue. Três linhagens de células de sensibilidades comprovadas são frequentemente usadas, sendo o clone C6/36 de células do *A. albopictus* o mais utilizado. O sangue ou soro do paciente suspeito é colhido até o quinto dia de doença e inoculado em células de mosquito *Aedes albopictus*, clone C6/36, que são incubadas em temperatura ambiente controlada por 14 a 21 dias. Após este período, o sorotipo é identificado utilizando anticorpo monoclonal específico para cada sorotipo de dengue, em teste de imunofluorescência indireta. É menos sensível que a inoculação intratorácica em mosquito adulto, mas devido à sua capacidade de processar várias amostras ao mesmo tempo, tornou-se o método mais utilizado para o isolamento do vírus do dengue. Em caso de óbito, o isolamento viral poderá ser feito a partir de fragmentos de fígado, pulmões, baço e linfonodos.^{12, 19, 95}

Método molecular – Transcriptase Reversa-Reação em Cadeia de Polimerase (RT-PCR) - este é o método molecular utilizado rotineiramente por alguns laboratórios para identificação do vírus do dengue. O espécime sob estudo (sangue, tecido humanos ou de mosquitos) sofre ação da enzima transcriptase reversa, que comanda a transformação do RNA em DNA. Após esta etapa, processa-se a amplificação usando os iniciadores de reação (*primers*) também chamados de oligonucleotídeos (ou iniciadores) de diferentes regiões do genoma viral, capazes de anelar a qualquer um dos quatro sorotipos do vírus. A identificação do material genético amplificado e transcrito como DNA é feita utilizando a técnica de eletroforese em gel de agarose⁴⁴.

PCR em tempo real (Real-Time PCR) – representa o último avanço na tecnologia da PCR (Polymerase Chain Reaction). É um sistema de análise em que usa pares de primers e sondas que são específicos para cada sorotipo do dengue. O uso de uma sonda fluorescente permite a detecção dos produtos da reação em tempo real sem necessidade de eletroforese. Muitos testes PCR em tempo real têm sido desenvolvidos como “singleplex” (apenas para detectar um sorotipo de cada vez) ou “multiplex” (capaz de identificar todos os quatros sorotipos de uma única amostra). O multiplex tem a vantagem de em uma única reação, ser possível determinar os

quatro sorotipos, sem a potencial possibilidade de contaminação durante a manipulação da amostra¹².

Detecção de anticorpos – cinco testes sorológicos básicos são usados rotineiramente para o diagnóstico de infecção por dengue: IgM captura enzima-imunoensaio (MAC-ELISA), ELISA indireto IgG, teste de inibição da hemaglutinação (HI), fixação do complemento (FC) e teste de neutralização (TN).

- MAC-ELISA – este teste usa antígenos específicos de dengue dos quatro sorotipos (DENV 1-4) para captura de anticorpo anti-dengue. Nas infecções primárias ou nas infecções sequenciais, este teste pode medir uma elevação de IgM específica do dengue. A maioria dos antígenos utilizados é derivada da proteína do envelope do vírus dengue¹². Em áreas onde o dengue é endêmico, MAC-ELISA pode ser usado como uma ferramenta valiosa na avaliação simultânea de um grande número de amostras, com relativa facilidade.
- ELISA IgG – utilizado para detecção de uma infecção passada pelo vírus dengue. Usa os mesmos antígenos como o MAC-ELISA. Geralmente é realizado com várias diluições dos soros testados para determinar um ponto final de diluição. Quanto maior o ponto final da diluição, maior é a resposta obtida. Pode ser usado para identificar uma infecção primária ou uma infecção sequencial pelo vírus dengue. É um teste simples e fácil de fazer e pode ser utilizado na análise simultânea de um grande número de amostras. Porém, não é muito específico, apresenta reação cruzada com outros flavivírus e não é útil para identificação do sorotipo do dengue¹⁷.
- Teste de inibição da hemaglutinação (IH) – por muitos anos, foi o método padrão utilizado no diagnóstico do dengue, devido ao seu elevado grau de sensibilidade e de execução relativamente fácil. É baseado na capacidade que o anticorpo do vírus do dengue tem em inibir esta aglutinação. Uma desvantagem é que a amostra do soro deve receber um tratamento prévio com acetona ou caolim, para remover os inibidores não específicos da hemaglutinação e depois da adsorção com um aglomerado de glóbulos vermelhos do sangue humano do tipo O, para remover as aglutininas não específicas⁹⁵. Sua principal desvantagem é a baixa especificidade¹⁷.

- Fixação do complemento (FC) – não é utilizado de rotina no diagnóstico do dengue pela sua dificuldade de realização, exigindo profissionais qualificados e bem treinados para alcançar um bom resultado. É baseado no princípio de que o complemento é consumido durante reações antígeno-anticorpo. Duas reações estão envolvidas, um sistema de teste e um sistema de indicadores. Os antígenos para o teste de FC são preparados da mesma maneira que aqueles para os testes de IH^{17, 95}.
- Teste de neutralização – é o mais sensível e específico dos testes sorológicos. Este teste mede o título de anticorpo neutralizante no soro do indivíduo infectado e determina o nível de proteção deste indivíduo contra o vírus infectante. É baseado no princípio da interação de vírus e anticorpos, resultando na inativação do vírus, ficando de tal maneira, incapaz de infectar ou de se replicar em culturas¹². Desvantagens deste método são o seu custo elevado, tempo prolongado necessário para realizá-lo e dificuldades técnicas¹⁷.

Detecção de antígenos virais: NS1 – é uma glicoproteína não estrutural que nos últimos seis anos, tem sido muito estudada em conjunto com o anticorpo anti-NS1, como uma ferramenta para diagnóstico do dengue. Aparece após um dia do surgimento da febre e declina a níveis indetectáveis após 5-6 dias de doença¹. É essencial para a replicação viral e viabilidade. Durante a replicação viral, o NS1 é localizada em organelas celulares. A proteína é secretada por células de mamíferos, mas não por células de inseto. A forma segregada da proteína é um composto hexamer dímero de subunidade. Acredita-se que a glicosilação da proteína é importante para a secreção. A Proteína NS1 é também um complemento de fixação de antígeno e produz uma forte resposta humoral¹².

Atualmente, o diagnóstico do dengue baseia-se na sorologia (ELISA), isolamento viral em cultura de células do mosquito (C6/36) e detecção do RNA (RT-PCR).

1.8.2.- Exames inespecíficos

O hemograma completo com contagem de plaquetas é indispensável. Geralmente, requer-se hematócrito e contagem de plaquetas⁸⁹. Dependendo do quadro apresentado, deverá realizar também coagulograma, dosagem de albumina, ionograma, gasometria, uréia, creatinina, transaminases, assim como outros exames laboratoriais necessários ao diagnóstico diferencial.

1.8.3- Ultrassonografia abdominal total

O principal fator fisiopatológico da febre hemorrágica do dengue é o aumento da permeabilidade capilar levando a perda de plasma e albumina do espaço intravascular para o extravascular.

Os achados de ascite e derrame pleural são classicamente descritos na febre hemorrágica do dengue, tanto em crianças como em adultos. O derrame pleural em pacientes com febre hemorrágica do dengue é uma alteração comum e ocorre de forma bilateral com maior frequência.

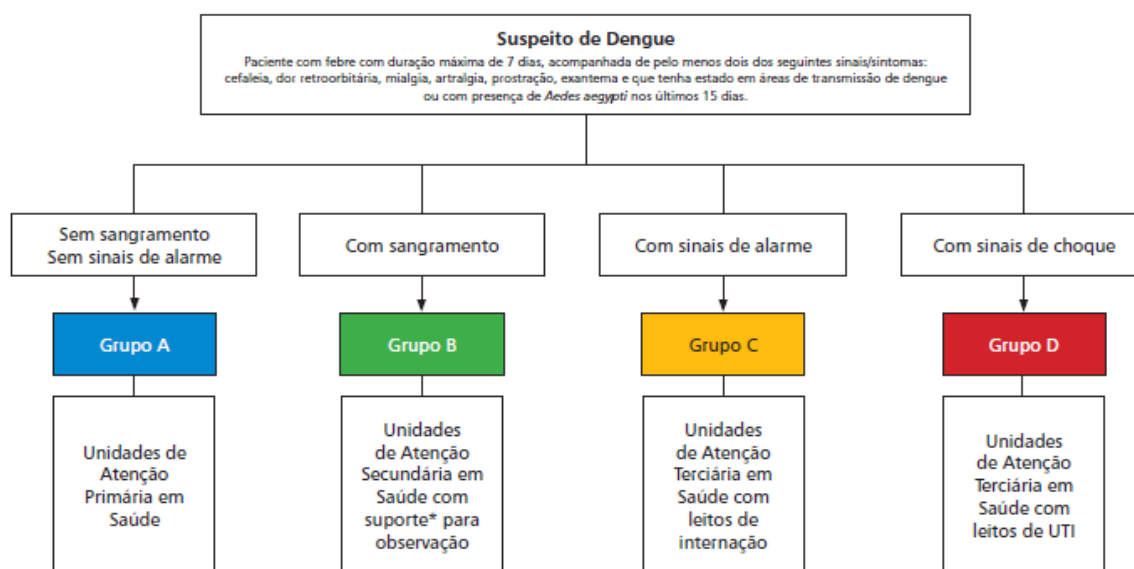
Outra alteração encontrada com frequência é o espessamento da parede da vesícula biliar. Setiawan e colaboradores demonstraram em crianças com dengue que o espessamento da parede da vesícula, acima de 3 mm, estava significativamente associado à forma mais grave da doença e uma espessura maior que 5 mm indica um maior risco de evoluir para o choque⁷⁸.

1.9 -TRATAMENTO

Baseia-se principalmente numa hidratação adequada e tratamento de suporte. Para alcançar êxito neste tratamento é fundamental a utilização da classificação de risco do paciente suspeito de dengue (Figura 12) e reconhecer precocemente os sinais de extravasamento. Assim, haverá condições de um correto manejo clínico, desde as formas simples, até as formas graves e, conseqüentemente, evitando o óbito.

A classificação de risco do paciente suspeito de dengue está embasada na Política Nacional de Humanização e no estadiamento clínico da doença⁷. No tratamento do paciente com dengue, além da aplicação adequada desta

classificação, é necessário um conjunto de medidas organizativas nas unidades de saúde e capacitação de todos os seus profissionais.



*Suporte para observação – disponibilização de leitos (macas ou/e poltronas), possibilitando o mínimo de conforto possível ao paciente durante sua observação.

Figura 12 – Fluxograma para classificação de risco de dengue

Fonte: Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Ministério da Saúde, 2009

1.10 – CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

- Presença de manifestação hemorrágica independente do valor das plaquetas;
- Presença de sinais de alarme;
- Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde;
- Ansiedade ou temor de familiares quanto ao estado do paciente.

1.11 - CRITÉRIOS DE ALTA

- Recuperação do estado geral;
- Elevação das plaquetas;
- Hematócrito estável;
- Ausência de agravamento;
- Recuperação do apetite.

1.12 - PREVENÇÃO E CONTROLE⁷

1.12.1– Redução da incidência

- Evitar ou destruir criadouros do *Aedes aegypti*;
- Controle químico das larvas e alados;
- Melhoria do saneamento básico;
- Participação comunitária;
- Educação em Saúde.

1.12.2 - Detecção precoce dos surtos e epidemias

- Notificação – por ser uma doença de notificação compulsória, todo caso suspeito deve ser comunicado ao serviço de Vigilância Epidemiológica. Nos casos de febre hemorrágica do dengue, a notificação deve ser imediata;
- Investigação e busca ativa dos casos.

1.12.3 – Redução da letalidade

- Acesso fácil ao atendimento médico;
- Planejamento racional e multidisciplinar;
- Treinamento de médicos e enfermeiros;
- Diagnóstico precoce;
- Manejo clínico adequado e imediato.

1.12.4 – Para os viajantes

Aconselhamento para reduzir o risco segundo OMS:

- Usar ambiente com ar condicionado;
- Usar roupa para cobrir braços e pernas;
- Usar repelente na pele e na roupa – na pele, o mais efetivo é o DEET (N,N-dietil-toluamida). O uso deste repelente é contra-indicado para menores de 02 anos. De 2 a 12 anos a concentração indicada é a 10%. Concentração maior que 50% não aumenta seu efeito e seu tempo de ação é de 2 a 5 horas. Na roupa ou mosquiteiro está indicado a permetrina.

1.12.5 - Vacina contra dengue

A vacinação contra o dengue é a prevenção primária esperada para esta infecção. No entanto, a vacina ainda não está atualmente disponível.

O desenvolvimento de uma vacina oferece o potencial para uma efetiva prevenção e controle em longo prazo da infecção por dengue. Uma vacina contra o dengue deve ser segura, de baixo custo, tetravalente, produzir o mínimo de reações, ter ao menos 85% de efetividade e induzir uma imunidade duradoura.

Apesar dos desafios diante das dificuldades encontradas pela complexidade da doença e por ser causada por quatro tipos diferentes de vírus, duas vacinas candidatas já estão em avaliação clínica avançada em países endêmicos, enquanto várias outras ainda estão em estágios menos avançados de desenvolvimento⁹¹.

2. JUSTIFICATIVA

Dengue é uma doença febril aguda de amplo espectro clínico, desde formas oligossintomáticas até formas graves e letais. Estima-se que, anualmente, vinte milhões de pessoas são infectadas e em torno de 24 mil morrem em todo o mundo. Também produz perdas milionárias por ausência no trabalho, assistência médica, luta antivetorial e medidas preventivas⁴³.

O dengue na criança apresenta um comportamento diferente do adulto, principalmente em menores de cinco anos, onde a liberação de citocinas e de outros mediadores é maciça. A doença pode agravar-se subitamente, diferentemente do adulto, cuja piora é mais gradual. A síndrome hemorrágica grave na criança é sempre concomitante ou posterior ao quadro de choque, enquanto no adulto as formas hemorrágicas podem ocorrer antes ou independente do quadro de choque⁵⁸.

O aumento da frequência da doença em crianças, nos últimos anos, no Brasil, e particularmente em Manaus-AM (Tabela 1)⁷⁶, torna necessária a investigação clínico-epidemiológica mais aprofundada do dengue nesse grupo etário, tentando identificar fatores que estejam associados a uma evolução mais grave dos casos. Os dados disponíveis na literatura não são ainda suficientes para o entendimento completo do prognóstico da doença em menores de 15 anos.

3. OBJETIVOS

3.1 – Geral

Estudar pacientes com dengue, menores de 15 anos de idade, atendidos nos Prontos Socorros da Criança e na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, em Manaus-AM, entre 1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2007, segundo sua gravidade.

3.2 – Específicos

- Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com dengue, menores de 15 anos de idade, em Manaus-AM, no período de 2006 a 2007.
- Identificar os fatores de prognóstico associados à gravidade do dengue em crianças menores de 15 anos.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1- TIPO DE ESTUDO

Foram realizados dois tipos de estudos:

- Coorte clínica
- Caso-controle aninhado na coorte clínica

4.2 - LOCAIS DE ESTUDO

Este estudo foi realizado nos Prontos Socorros da Criança de Manaus e na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.

Prontos Socorros da Criança

São em número de três: Pronto Socorro da Criança Zona Sul (PSC ZS), Pronto Socorro da Criança Zona Leste (PSC ZL) e Pronto Socorro da Criança Zona Oeste (PSC ZO). Fazem parte do conjunto de unidades que compõem o Sistema de Saúde do Estado do Amazonas. Destinam-se ao pronto atendimento de casos de urgência e de internação hospitalar (nível secundário) de crianças de 0 a 14 anos, que são trazidas ao Pronto-Socorro espontaneamente ou encaminhadas por unidades básicas de saúde da Capital ou do Interior do Amazonas, disponibilizando, em tempo integral, os serviços médicos de pediatria, cirurgia e ortopedia, serviços de enfermagem e de assistência social; exames laboratoriais, de ultra-sonografia e de radiologia, unidade transfusional; unidade de terapia intensiva, internações em enfermarias sob observação médica e serviços de remoção assistida para outras instituições especializadas. A população atendida nos Prontos Socorros da Criança é predominantemente constituída por famílias de médio e baixo nível socioeconômico.

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMTAM (Unidade Hospitalar Dr. Nelson Antunes)

Foi criada em 1970, com a finalidade exclusivamente de diagnóstico e tratamento das doenças tropicais no Amazonas. Em 1979, transformou-se em Instituto de Medicina Tropical de Manaus, destinando-se a desempenhar três funções básicas: prestar assistência à saúde, desenvolver pesquisa científica e contribuir para a formação dos recursos humanos nas áreas de doenças tropicais. As ações desse Instituto acompanham e contribuem para a consolidação da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas como centro de referência da Região Norte do País, principalmente da Amazônia Ocidental. O Instituto possui vários laboratórios especializados em: Parasitologia, Micologia, Virologia, Malária, Arboviroses e a Unidade de Terapia Intensiva, destinados ao abrandamento do impacto das doenças sobre a população. Desenvolve atividades de ensino e pesquisa em doenças tropicais e oferece cursos de capacitação, reciclagem e/ou aperfeiçoamento de pessoal de nível superior, médio e elementar, além de receber anualmente estagiários de instituições congêneres nacionais e internacionais. As atividades na área de pesquisa são desenvolvidas pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Controle de Endemias – DEPECEN, com a contribuição de uma biblioteca informatizada e atualizada. Suas linhas prioritárias de pesquisa são na área de doenças e agravos mais prevalentes na região como malária, ofidismo, leishmaniose, arboviroses e micoses profundas, entre outras.

4.3 – PREPARO DOS LOCAIS DE ESTUDOS

Foram realizadas no início do estudo, várias atividades no sentido de esclarecer e sensibilizar os profissionais de saúde, principalmente dos três Prontos Socorros da Criança que diferentemente da Fundação de Medicina Tropical, não tem o hábito de pesquisa e sim só de assistência. Essas atividades foram:

- Elaboração e divulgação de Folder com as características do estudo;
- Treinamento de médicos e enfermeiros sobre o manejo clínico do dengue;
- Treinamento da equipe técnica dos laboratórios dos PSC esclarecendo sobre

o estudo;

- Elaboração e divulgação do fluxo de coleta dos exames e envio ao LACEN
- Orientações quanto ao acondicionamento e transporte do material biológico colhido;
- Realização de palestras sobre dengue;
- Utilização e divulgação de um numero de telefone celular para atender chamados sobre dengue;
- Divulgação de avisos nos PSC e FMT sobre a pesquisa, orientado que informasse, imediatamente o pesquisador, diante da menor suspeita clinica ou laboratorial de dengue.

4.4 - POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Crianças menores de 15 anos que buscaram atendimento nos Prontos Socorros da Criança e na FMTAM, a partir de 01 de janeiro de 2006 até 31 de dezembro de 2007.

4.5 - POPULAÇÃO DE ESTUDO

Todas as crianças menores de 15 anos, de ambos os sexos, atendidas nos PSCZS, PSCZO, PSCZL e FMTAM com suspeita de dengue conforme critérios de inclusão a seguir.

4.6 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes menores de 15 anos, suspeitos de dengue e, posteriormente confirmados, por meio da sorologia e/ou isolamento viral (Figura 13 e Figura 14).

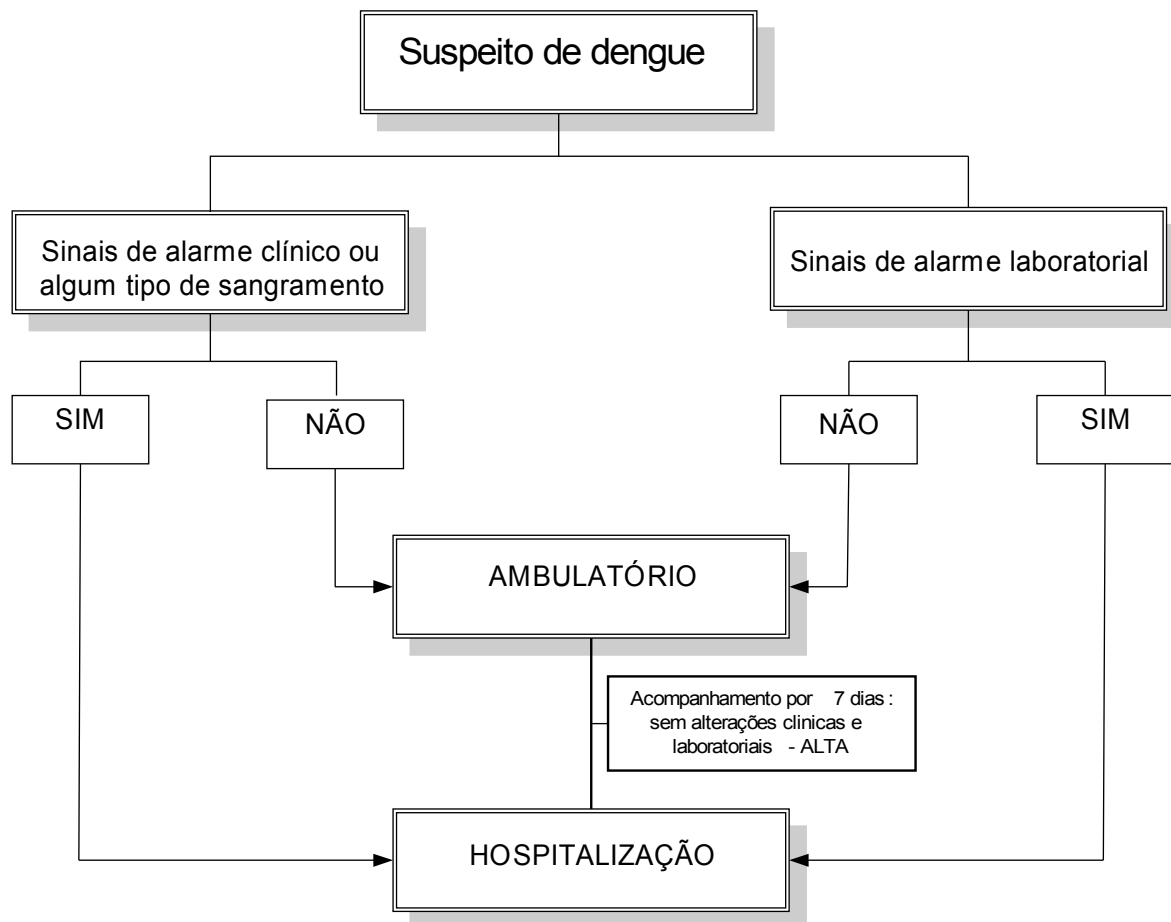


Figura 13 - Fluxograma de seleção dos pacientes suspeitos de dengue, no primeiro atendimento. Manaus-AM, 2006 a 2007.

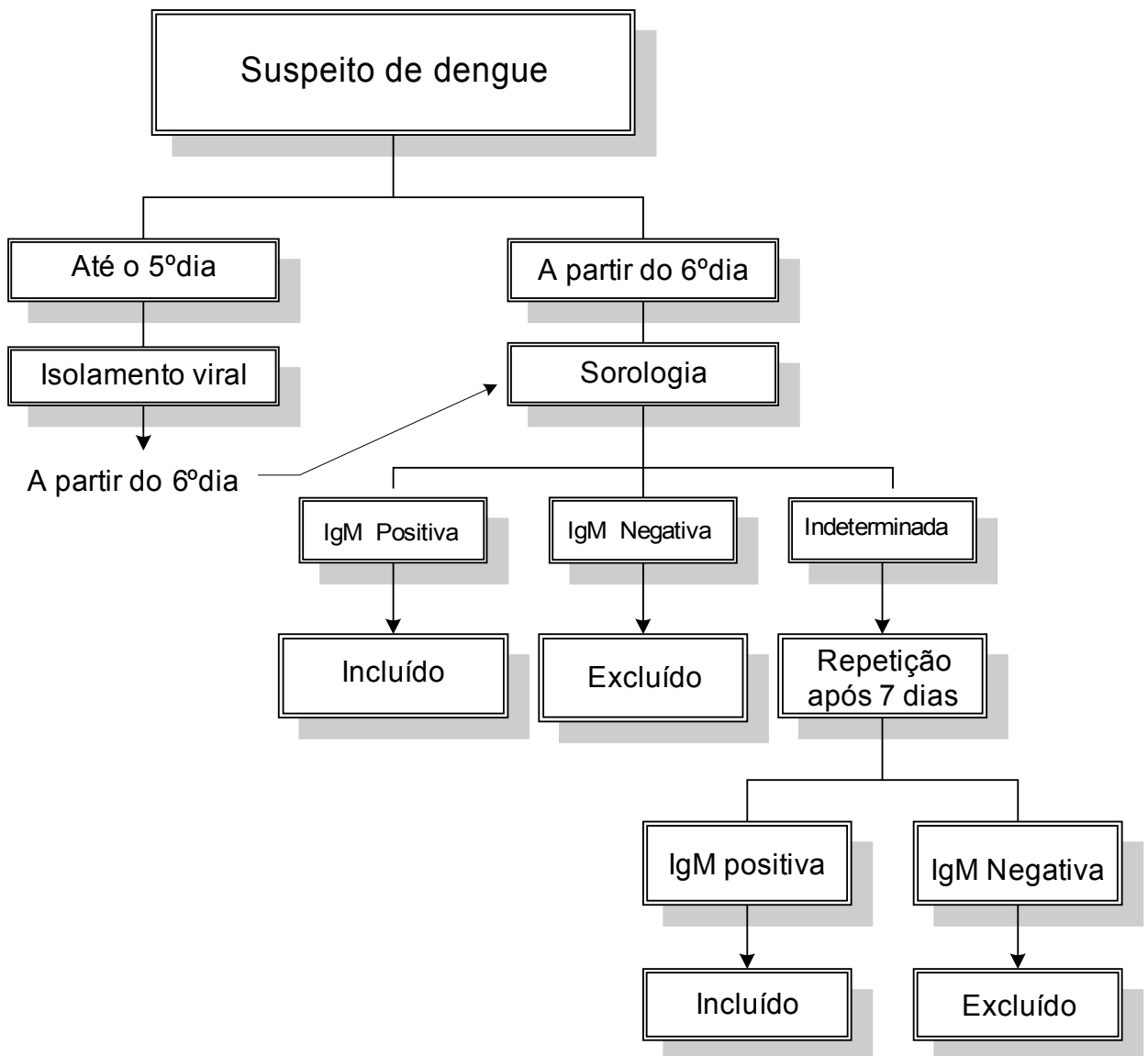


Figura 14. Fluxograma de seleção das amostras biológicas para realização dos exames específicos nos pacientes suspeitos de dengue. Manaus, 2006 a 2007.

4.7 - SEGUIMENTO CLÍNICO

Os pacientes com suspeita de dengue ou dengue confirmado, internados nas unidades hospitalares do estudo, foram atendidos e acompanhados pelo médico plantonista de cada serviço e pelo pesquisador durante todo o período de permanência hospitalar, recebendo toda assistência necessária referente à sua doença. O pesquisador acompanhava diariamente, com visitas hospitalares nos turnos da manhã, tarde e noite até alcançar os critérios de alta hospitalar. Os

pacientes sem indicação de hospitalização retornavam diariamente para avaliação na mesma unidade hospitalar do primeiro atendimento até o sexto dia, depois retornavam no oitavo e décimo dia quando recebiam alta. O paciente hospitalizado que recebia alta antes de 10 dias, seguia o mesmo esquema de acompanhamento dos paciente sem internação.

Todos os suspeitos realizaram os seguintes exames:

4.7.1 - Exames inespecíficos

- Sangue: Pelo menos um hemograma completo foi realizado. Dosagem de albumina sérica, dosagem das transaminases, bilirrubinas e outros exames que se fizeram necessários como ionograma, gasometria arterial, hemocultura e outros.
- Urina: elementos anormais de sedimentação, densidade urinária, volume urinário e urocultura, se necessária.
- Fezes: parasitológico e pesquisa de rotavírus nos pacientes que apresentavam diarreia.
- Exames de imagem: foi realizada radiografia de tórax, de abdome, ultrassonografia abdominal total e outros necessários ao esclarecimento do diagnóstico.

4.7.2 - Exames específicos

- O volume de sangue retirado para cada exame específico foi de 02 a 05 mL.
- De todos os suspeitos com até cinco dias de doença foi colhido sangue para realização do isolamento viral.
- De todos os suspeitos com mais de cinco dias de doença, foi colhido sangue para realização da sorologia para dengue (IgM).
- Isolamento viral realizado em cultura de células do mosquito (C6/36)
- Para detecção de anticorpo da classe IgM específicos para os vírus dengue utilizou-se o kit comercial imunoenzimático (ELISA) de captura de IgM anti-dengue PANBIO.

4.8 - REGISTRO DE DADOS

Foi utilizado um questionário (Apêndice 01) individual, constando a identificação do paciente, data do início dos sintomas, todos os sinais e sintomas obtidos por meio da anamnese e exame físico, resultados de exames laboratoriais, de imagem e as condutas terapêuticas.

Por ocasião da alta, foi entregue o Cartão do Paciente com dengue (Anexo 01), o qual contém nome, idade, dados clínicos e laboratoriais, orientações e agendamento de retorno.

Todos os pacientes, independentemente de terem sido classificados no grupo de casos ou de controles, receberam toda assistência médica necessária ao seu total restabelecimento.

Os dados registrados e analisados foram:

4.8.1- Identificação

Nome

Gênero

Idade e Grupo Etário – a idade foi mensurada em anos, classificada em quatro grupos etários: menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos (segundo classificação do SINAN).

Ano e mês do início dos sintomas

Zona geográfica de residência

Bairro de residência

Local de atendimento

Dia de doença no primeiro atendimento

4.8.2 - Sinais e Sintomas

Manifestações hemorrágicas: prova do laço positiva, petéquias, equimoses, gengivorragia, epistaxe, melena, hemorragia conjuntival, sufusões hemorrágicas no local da punção venosa, hematoma, metrorragia, hematêmese e hemoptise.

A prova do laço foi realizada obrigatoriamente em todos os pacientes com suspeita de dengue sem manifestação hemorrágica aparente.

A técnica da prova do laço consistiu em aferir a pressão arterial, calcular a média

entre a pressão diastólica e pressão sistólica (PAS+PAD/2), insuflar novamente o manguito até a média e mantê-lo insuflado por 3 minutos. Foi considerada positiva quando houve aparecimento de 10 petéquias ou mais, em uma área quadrada de 2,5 cm de lado, ou em uma área correspondente à polpa digital do polegar do examinador⁴.

Diarréia: considerou-se diarréia quando o número de evacuações foi acima de 03 vezes ao dia, diminuição da consistência e aumento de volume das fezes e levando em consideração o hábito intestinal do paciente.

Febre: foi observada a duração, persistência após o sétimo dia, defervescência, se foi bifásica ou não e a intensidade. Para avaliar a intensidade, usou-se a classificação⁶⁷, tomando por referência o nível da temperatura axilar:

- Febre baixa: até 37,5°C
- Febre moderada: 37,5 a 38,5°C
- Febre alta: acima de 38,5°C

Febre bifásica: quando após dois ou três dias de febre, o paciente fica afebril de 1 a 2 dias e volta a apresentar novamente a febre.

Exantema: maculo-papular, podendo se apresentar de todas as formas (pleomorfismo), com ou sem prurido, precoce ou tardiamente.

Cefaléia: dor retro-orbitária e constante.

Mialgia e/ou artralgia

Choro persistente nos menores de 2 anos

Colúria

Recusa alimentar e/ou de líquidos

Apatia e/ou sonolência

Dor abdominal intensa

Vômitos persistentes

Hepatomegalia

Dia do aparecimento do exantema

Dia do aparecimento do sangramento

4.8.3 - Exames Laboratoriais

Contagem do número de plaquetas: foi considerado plaquetopenia quando a número foi menor que 150.000 /mL.

Contagem de leucócitos: foi considerada leucopenia quando o número foi menor que 5.000/mL.

Hematócrito: com elevação igual ou maior que 10% do valor basal ou hematócrito maior que 38%.

Dosagem de Albumina: menor que 3,0 g/dL

Isolamento viral: realizado no Instituto Evandro Chagas de Belém-PA, sob a responsabilidade do Laboratório Central de Manaus.

Determinação de sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, por meio do isolamento viral, pela técnica de cultura em células do mosquito *Aedes albopictus*, clone C6/36, seguida da identificação, utilizando anticorpo monoclonal específico para cada sorotipo, em teste de imunofluorescência indireta ou PCR, quando possível.

Sorologia: foi determinada pela técnica de ELISA utilizando o kit comercial PanBio e realizada no laboratório Central de Saúde Pública de Manaus, para identificar a presença de anticorpos (IgM) específicos.

4.8.4 - Antecedentes patológicos

Foi investigado a presença de cardiopatia congênita, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme), doença renal crônica, doenças auto-imunes, relato de dengue anterior e manifestações alérgicas (asma, dermatite atópica, etc).

4.8.5 - Uso de medicamentos

Foi avaliado o uso pregresso de antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, antiinflamatórios e imunossupressores.

4.9 - VARIÁVEIS DE GRAVIDADE

Hipotensão arterial: pressão arterial menor que os valores contidos na figura 15⁶⁵.

Idade	Cifras médias (no braço)	
	Pressão sistólica	Pressão diastólica
Até 3 anos	80	50
4 - 5 anos	85	55
6 - 8 anos	90	60
9 - 11 anos	100	60
12 - 14 anos	110	65

Figura 15 - Pressão arterial na Criança (variações etárias).
Fonte: PERNETA. Semiologia Pediátrica, 1990

Pressão arterial convergente: diferença de 20 mmHg ou menos entre a pressão arterial sistólica e diastólica.

Hepatomegalia.

Hemorragia: hemoptise, hematêmese, melena e hemorragia pulmonar.

Extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino

Agitação e/ou letargia

Diminuição da diurese: volume urinário menor que 1 mL/kg/h⁸³.

Hipotermia: temperatura < 35,5° C, aferida na região axilar⁶⁶.

Alterações neurológicas: caracterizadas por delírio, sonolência, coma, depressão, irritabilidade, psicose maníaca, demência, amnésia, sinais de irritação meníngea, paresias, paralisias (polineuropatias, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré) e encefalite.

Hemoconcentração: elevação do hematócrito igual ou maior que 20% do valor basal.

Hipoalbuminemia: albumina sérica inferior a 3,0 g/dL.

Plaquetopenia: número de plaqueta igual e inferior a 100.000/mL

4.10 - REALIZAÇÃO DOS EXAMES

Os exames inespecíficos como hemograma, contagem de plaquetas, dosagem de albumina, transaminases, exames de imagem e outros, foram realizados nos respectivos hospitais onde estavam sendo atendidos os pacientes.

Os exames específicos foram realizados no Laboratório Central (LACEN) de Manaus, utilizando a técnica de ELISA para os exames sorológicos. O isolamento viral foi encaminhado pelo LACEN ao laboratório de referência, o Instituto Evandro Chagas, em Belém do Pará.

4.11 – DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO DO CASO - CONTROLE

Os pacientes foram seguidos numa coorte clínica e após o desfecho foram separados em dois grupos. O grupo de casos foi constituído por pacientes que evoluíram para febre hemorrágica do dengue, dengue com complicação e óbitos por dengue. O grupo de controles foi formado pelos pacientes que apresentaram apenas febre indiferenciada ou dengue clássico com ou sem manifestações hemorrágicas. Todos foram confirmados laboratorialmente com isolamento viral e/ou sorologia para dengue.

4.12 - VARIÁVEIS PESQUISADAS COMO POSSÍVEIS PREDITORAS DE FORMA GRAVE DO DENGUE.

4.12.1 - Epidemiológicas

- Sexo masculino;
- Primeiro atendimento com 04 dias ou mais de doença;
- Idade igual ou maior que 05 anos de idade;
- Relato de dengue anterior.

4.12.2 - Clínicas

- Aparecimento do exantema com 03 dias ou mais de doença;
- Aparecimento do sangramento com 04 dias ou mais de doença;
- Dor nos membros inferiores;
- Dor nos membros inferiores concomitante com a dor abdominal;
- Duração da febre por 04 dias ou mais;
- Hepatomegalia;
- Presença de dor abdominal de qualquer intensidade, em qualquer fase da doença;
- Presença de vômitos em qualquer fase da doença;
- Presença de co-infecção;
- Prova do laço positiva no primeiro atendimento.

4.12.3 - Laboratoriais (no primeiro dia de atendimento)

- Leucócitos < 5.000/mL;
- Hematócrito com aumento de 10% do valor basal ou > 38%;
- Hipoalbuminemia - albumina com valores correspondentes ao intervalo entre 3 g/dL e menor que 3,5g/dL;
- Plaquetopenia - plaquetas com valores correspondentes entre, maior que 100.000/mL e menor que 150.000/mL.

4.13 - TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra para o estudo caso-controle foi calculado no programa EpiInfo, versão 3.5.1, com base nos seguintes parâmetros:

- Nível de confiança – 95% (erro $\alpha = 5\%$)
- Poder do teste – 80% (erro $\beta = 20\%$)
- Relação entre os controles e os casos: 1:1
- Frequência esperada de fatores preditivos no grupo controle: 2%
- Odds Ratio estimado: 7,5 vezes maior a chance dos casos terem sido expostos aos fatores de mau prognóstico.

O número mínimo amostral encontrado foi de 206 crianças, sendo 103 casos e 103 controles.

Na ocasião do cálculo não se tinham dados relativos à gravidade neste grupo de estudo e o *odds ratio* poderia estar supervalorizado (7,5). Com o aumento do número de pacientes menores de 15 anos com forma grave do dengue no início de 2007, optou-se então por continuar o estudo por um período de 2 anos, de 1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2007.

4.14 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva, avaliando-se a distribuição de cada variável na coorte clínica e no caso-controle.

No estudo dos fatores de prognóstico foi realizada inicialmente a análise bivariada das variáveis e aquelas que apresentaram valor de $p \leq 0,2$ foram incluídas na análise multivariada do tipo regressão logística¹⁶.

Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram analisados e comparados entre os casos e os controles para avaliar seus valores como preditores do desfecho. Para isso, utilizou-se das análises bi e multivariada. Foram calculados os *odds ratio* (OR) e o respectivo intervalo de confiança (IC_{95%}) na análise bivariada e o OR ajustado na análise multivariada.

As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes casos e controles são apresentadas em frequência absoluta e relativa.

As variáveis pesquisadas como possíveis preditoras da forma grave do dengue foram analisadas por meio da estimação *Stepwise* e adição *Forward*. A análise foi organizada da seguinte maneira:

1º - Realizou-se a análise bivariada das variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais como possíveis preditoras de forma grave do dengue.

2º - As variáveis com valores $p \leq 0,20$ do resultado da análise bivariada foram incluídas para análise multivariada e analisadas mediante o método *Forward* e *Stepwise*.

3º - As variáveis com valores $p \leq 0,05$ foram avaliadas utilizando novamente a análise multivariada pelo método *Forward* e *Stepwise*, identificando as variáveis que atingiram valor $p \leq 0,05$ como possíveis fatores de prognóstico para cada desfecho.

A análise estatística foi realizada nos programas EpiInfo, versão 3.5.1, no Statistic Package for Social Science (SPSS), versão 16 e Statistics/Data Analysis (STATA) versão 10.

4.15 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A participação de cada criança no presente estudo foi obrigatoriamente precedida da assinatura dos pais ou responsáveis no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2), onde constam informações claras sobre o estudo, quanto à necessidade de acompanhamento da criança por um período de 10 dias, sobre todas as condutas a serem tomadas e sobre a garantia de esclarecimentos, em qualquer momento que o responsável desejar, e liberdade para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTM) nº 1758/2006 (Anexo 2) e também autorizado pela Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (Anexo 3).

5. RESULTADOS

Foram estudados, nos dois anos, 348 pacientes que cumpriram os critérios clínicos de inclusão. Vinte e seis foram excluídos, pois 17 não tinham confirmação laboratorial e 9 não fizeram hemograma.

Finalmente, foram incluídos 322 pacientes que preencheram os critérios clínicos e laboratoriais de inclusão, sendo 142 casos e 180 controles (Figura 16).

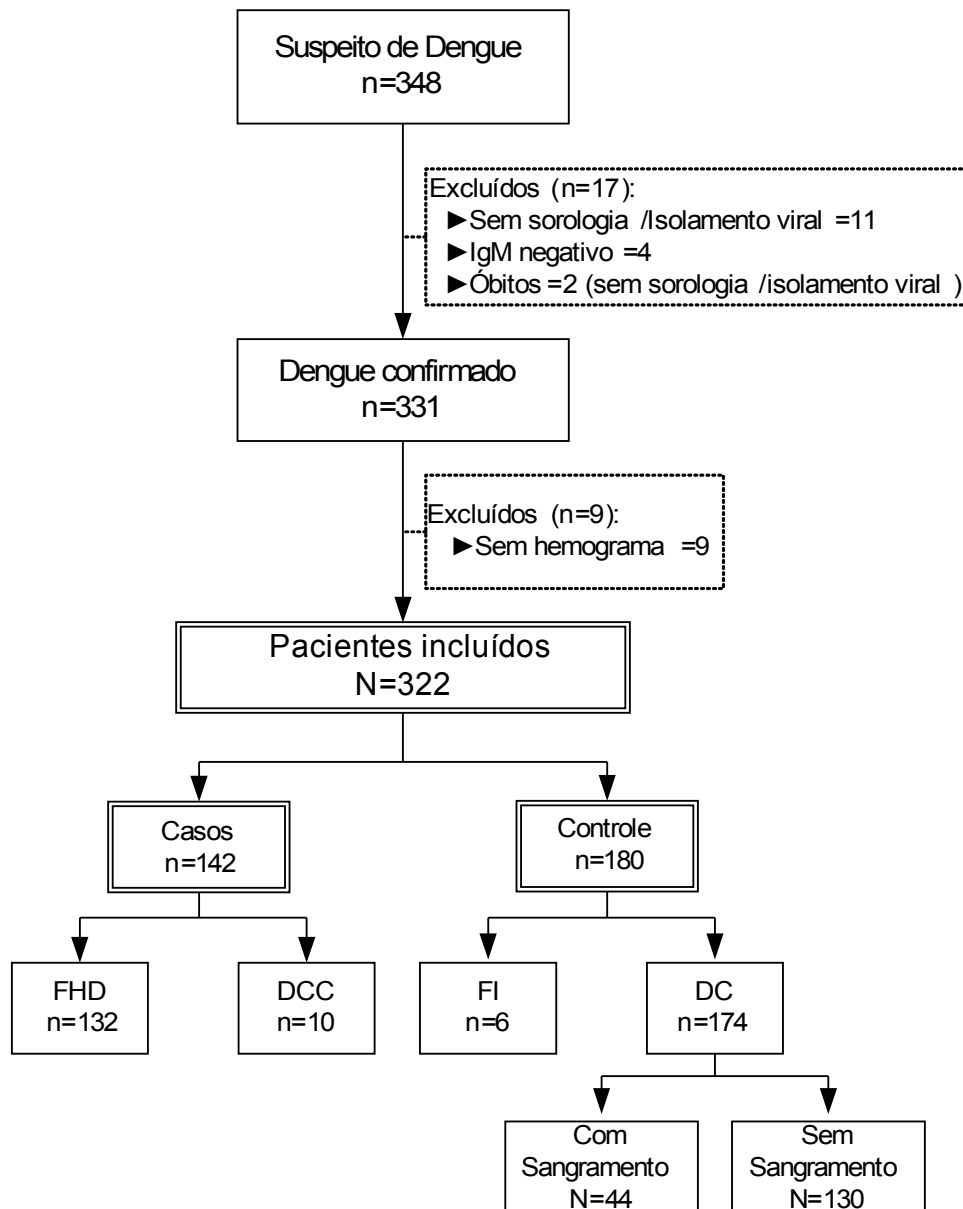


Figura 16 - Fluxograma da triagem, causas da exclusão e seguimento dos pacientes menores de 15 anos com suspeita de dengue. Manaus-AM, 2006 a 2007.

5.1 - DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA COORTE ESTUDADA

5.1.1 - Características epidemiológicas

Dos 322 pacientes menores de 15 anos incluídos, 52% (169) foram do gênero masculino, os grupos etários de maior ocorrência foram 10 a 14 anos com 39,4% (127) e 5 a 9 anos com 32,9% (106) e com uma mediana de 8 anos de idade (Figura 17).

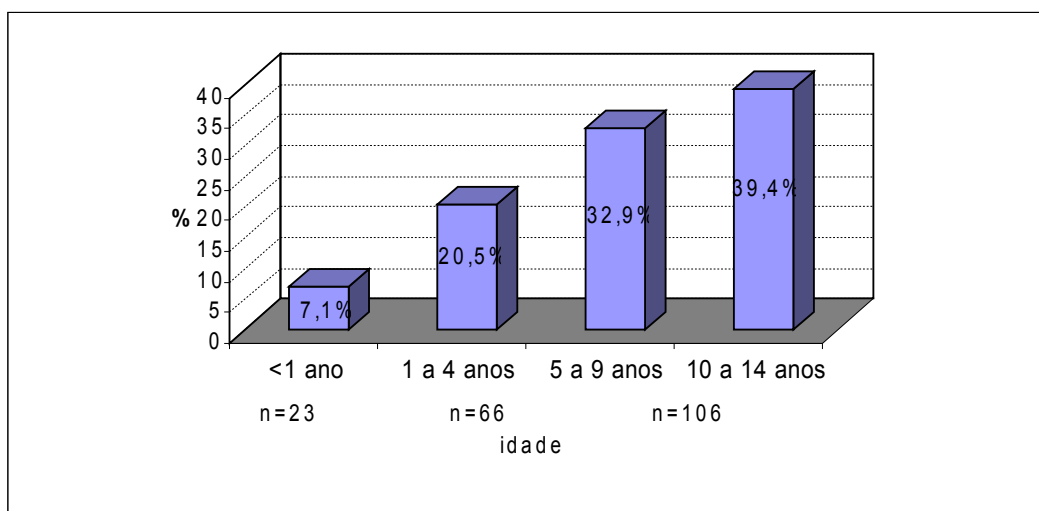


Figura 17 - Frequência absoluta e relativa dos pacientes menores de 15 anos com dengue, segundo o grupo etário, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

No ano de 2006 foram incluídos 88 pacientes e as maiores frequências ocorreram nos meses de março (21), fevereiro (14) e abril (14). Em 2007, foram incluídos 234 pacientes e as maiores frequências ocorreram nos meses de julho (38), dezembro (29), junho (25), abril (23), novembro (21), março (21) e fevereiro (21) (Figura 18).

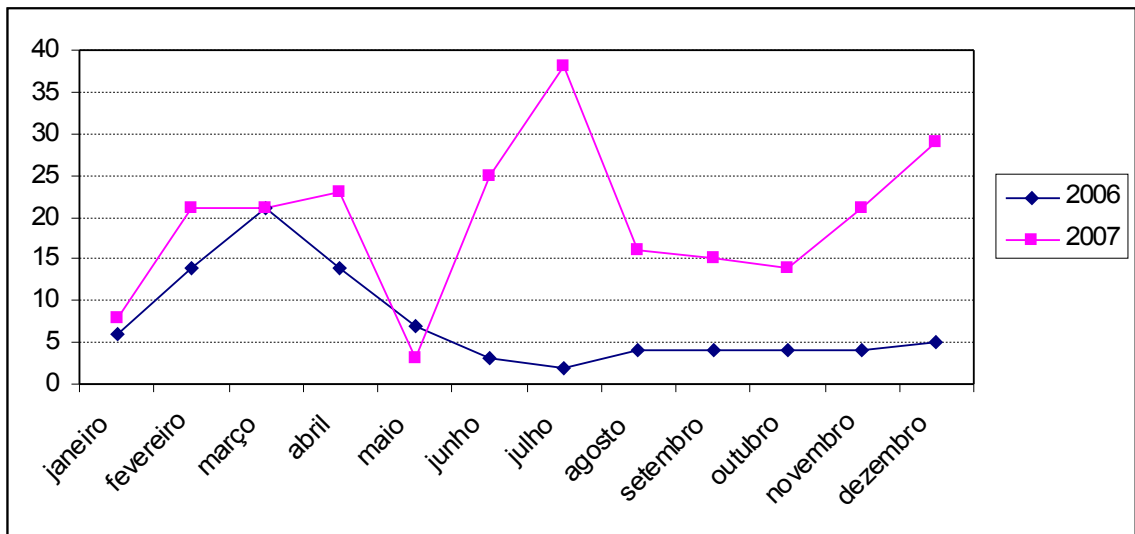


Figura 18 – Frequência mensal dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

A figura 19 apresenta a distribuição espacial de 322 pacientes com dengue incluídos na coorte, por bairro do município de Manaus no período de 2006 a 2007. As maiores frequências ocorreram no bairro da Compensa (32), Petrópolis (26), Japiim (26), Cidade Nova (21). Estes três bairros pertencem à zona oeste, zona sul e zona norte respectivamente.

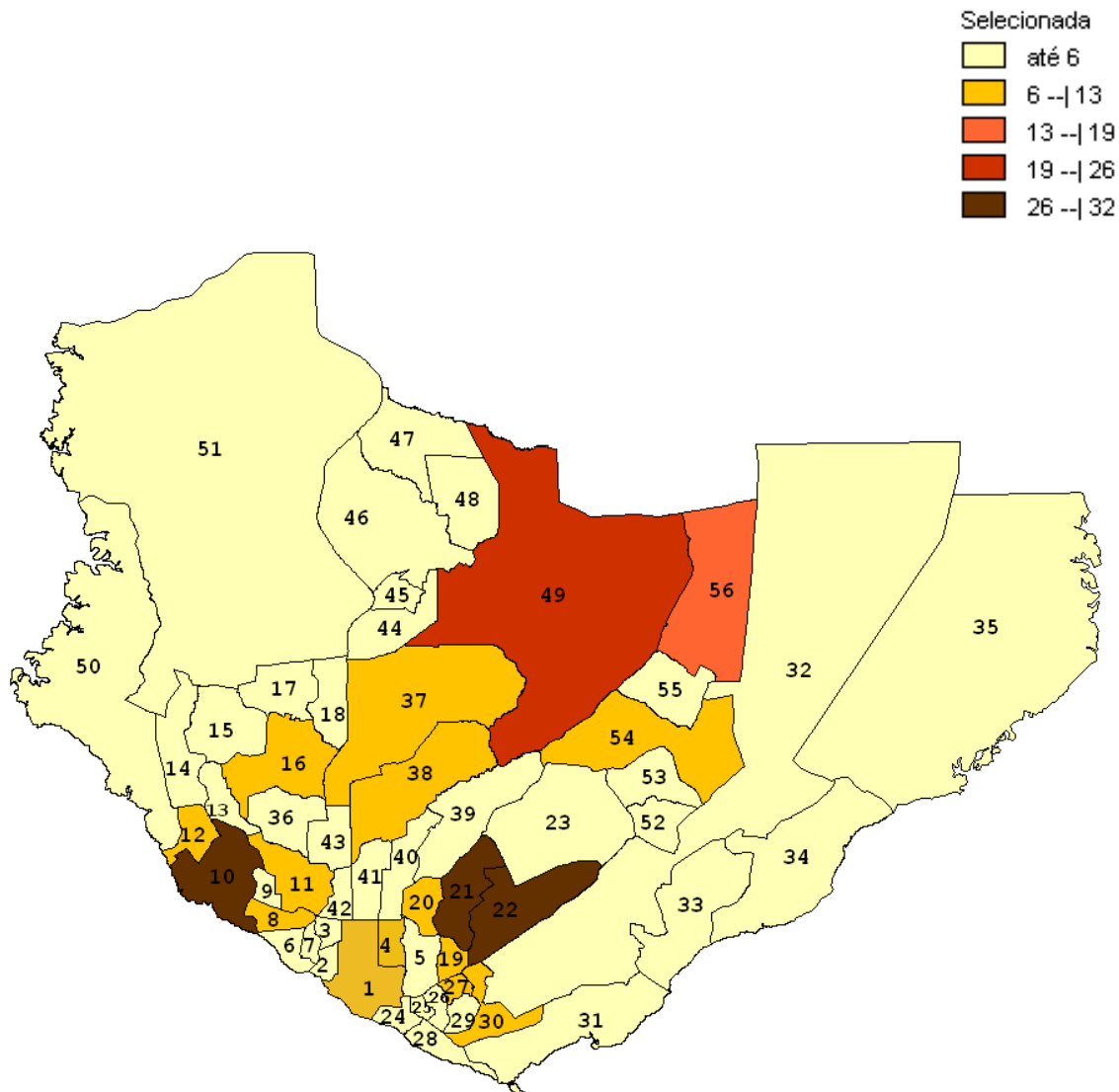


Figura 19 – Distribuição espacial dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada, segundo o bairro de residência. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Legenda

01 – Centro	20 - São Francisco	39 – Aleixo
02 – N. S. Aparecida	21 - Petrópolis	40 – Adrianópolis
03 - Presidente Vargas	22 – Japiim	41 – N. S. das Graças
04 - Praça 14 de Janeiro	23 – Coroado	42 - São Geraldo
05 – Cachoeirinha	24 - Educandos	43 – Chapada
06 – São Raimundo	25 - Santa Luzia	44 - Col. Santo Antônio
07 – Glória	26 - Morro da Liberdade	45 - Novo Israel
08 - Santo Antônio	27 – Betânica	46 - Col. Terra Nova
09 - Vila da Prata	28 - Colônia O. Machado	47 - Santa Etelvina
10 – Compensa	29 - São Lázaro	48 - Monte das Oliveiras
11 - São Jorge	30 – Crespo	49 - Cidade Nova
12 - Santo Agostinho	31 - Vila Buriti	50 - Ponta Negra
13 - Nova Esperança	32 - Distrito Industrial	51 – Tarumã
14 - Lírio do Vale	33 - Mauzinho	52 - Armando Mendes
15 – Planalto	34 - Col. Antonio Aleixo	53 - Zumbi dos Palmares
16 – Alvorada	35 - Puraquequara	54 - São José Operário
17 – Redenção	36 - D. Pedro I	55 - Tancredo Neves
18 - Da Paz	37 – Flores	56 - Jorge Teixeira
19 – Raiz	38 - Parque 10 de Novembro	

5.1.2 Características Clínicas da Coorte Estudada

Sinais e sintomas

Todos os 322 pacientes do estudo apresentaram febre, pois era um dos critérios clínicos de inclusão. Os outros sinais e sintomas mais encontrados foram exantema (65,5%), sangramento (56,5%), cefaleia (51,6%), vômito (35,1%), dor abdominal (29,8%), mialgia (28,0%), prostração (27,3%), artralgia (17,7%), dor retro-orbitária (15,8%) e prurido (13,7%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequência absoluta e relativa dos sinais e sintomas dos 322 pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 e 2007.

Sinais e sintomas	Nº	%
Febre	322	100,0
Exantema	211	65,5
Sangramentos	183	56,8
Cefaleia	166	51,6
Vômito	113	35,1
Dor abdominal	96	29,8
Mialgia	90	28,0
Prostração	88	27,3
Artralgia	57	17,7
Dor retro-orbitária	51	15,8
Prurido	44	13,7
Tosse	40	12,4
Diarréia	35	10,9
Hiperemia da orofaringe	26	8,1
Dor nos Membros Inferiores	22	6,8
Derrame cavitário	20	6,2
Desidratação	19	5,9
Hepatomegalia	18	5,6
Astenia	18	5,6
Odinofagia	17	5,3
Hiperemia conjuntival	12	3,7
Hipotensão	12	3,7
Edema	11	3,4
Dispnéia	10	3,1
Dor torácica	8	2,5
Tonteira	6	1,9
Esplenomegalia	5	1,6
Colúria	4	1,2
Irritabilidade	4	1,2
Icterícia	4	1,2
Sonolência	4	1,2
Febre bifásica	3	0,9
Choro persistente	2	0,6
Linfonodos palpáveis	2	0,6

Sangramento

Dos 322 pacientes estudados, 183 (56,8%) apresentaram algum tipo de sangramento. O aparecimento destes sangramentos ocorreu com maior frequência no quinto dia de doença (Tabela 3) e os tipos de sangramentos mais encontrados foram petéquias (62,1%), prova do laço positiva (26,4%), epistaxe (12,6%),

hematêmese (10,4%), hematúria (10,4%) e exantema petequial (9,3%) (Figura 20 e Tabela 4). A prova do laço só foi realizada nos pacientes que não apresentavam sangramento.

A metrorragia foi encontrada em 6 meninas, 2 de 12 anos 3 de 13 anos e 1 de 14 anos.

Tabela 3 – Tempo, em dias, do aparecimento do sangramento dos pacientes menores de 15 anos com dengue, a partir do início dos sintomas, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Aparecimento do sangramento (dia)	Nº	%	% cumulativo
Primeiro	2	1,1	1,1
Segundo	23	12,5	13,6
Terceiro	31	17,0	30,6
Quarto	34	18,5	49,1
Quinto	45	24,5	73,6
Sexto	34	18,7	92,3
Sétimo	9	5,0	97,3
Oitavo	4	2,2	99,5
Nono	1	0,5	100,0
Total	183	100,0	



Figura 20 – Tipos de sangramento

Tabela 4 – Frequência absoluta e relativa dos tipos de sangramentos encontrados no total de pacientes com dengue, e percentagem entre os que apresentaram sangramento, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Tipo de Sangramento	Sangramento (286)		Pacientes (183)	
	N	%		%
Petéquias	113	39,6		62,1
Prova do laço positiva	49	16,8		26,4
Epistaxe	23	8,1		12,6
Hematêmese	19	6,7		10,4
Hematúria	19	6,7		10,4
Exantema petequeial	17	6,0		9,3
Gengivorragia	10	3,5		5,5
Melena	8	2,8		4,4
Púrpura/equimose	8	2,8		4,4
Sufusões hemorrágicas	7	2,5		3,8
Metrorragia	6	4,2*		3,9*
Hemorragia pulmonar	3	1,1		1,6
Hemorragia conjuntival	3	0,7		1,6
Hematoma	2	0,7		1,1

*Porcentagem em relação a pacientes femininos

Exantema

Dos 211 pacientes com exantema, 179 (84,8%) apresentaram exantema entre o segundo e o quinto dia de doença (Tabela 5). Desses, apenas 44 (20,8%) apresentaram prurido. Os tipos encontrados foram: morbiliforme, escarlatiniforme, exantema petequial e exantema atípico (Figura 21, 22, 23 e 24).

Tabela 5 – Tempo, em dias de doença, do aparecimento do exantema dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Aparecimento do exantema (dia)	Nº	%	% Cumulativo
Primeiro	17	8,1	8,1
Segundo	66	31,3	39,4
Terceiro	55	26	65,4
Quarto	26	12,3	77,7
Quinto	32	15,2	92,9
Sexto	9	4,3	97,2
Sétimo	3	1,4	98,6
Oitavo	2	0,9	99,5
Nono	1	0,5	100,0
Total	211	100,0	



Figura 21. Exantema morbiliforme



Figura 22. Exantema escarlatiniforme



Figura 23. Exantema petequial



Figura 24. Exantema atípico

Derrames cavitários

Dos 322 pacientes acompanhados na coorte clínica, 128 pacientes realizaram radiografia de tórax e 93 ultrassonografia abdominal total. Desses, 27 (8,4%) apresentaram derrames cavitários, sendo 14 (52%) pacientes com derrame pleural e peritoneal, 6 (22%) com derrame apenas pleural, 5 (19%) com derrame apenas peritoneal e 2 (7%) com derrame pleural, peritoneal e pericárdico (Figura 25 e 26).

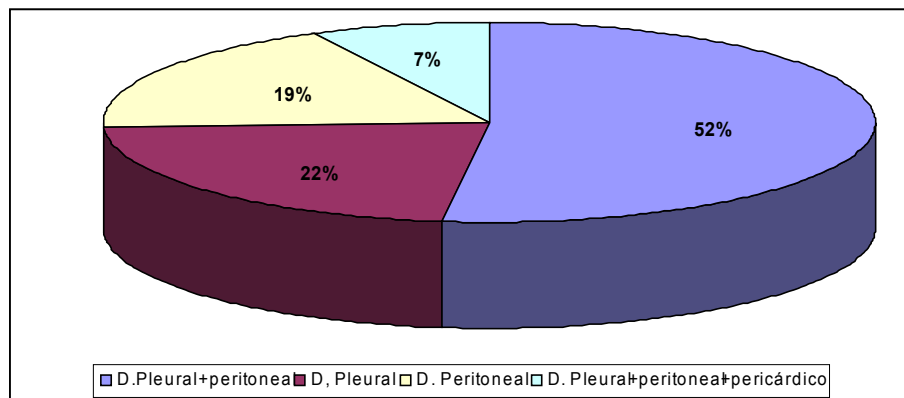


Figura 25 – Tipos de derrames cavitários encontrados durante a evolução dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

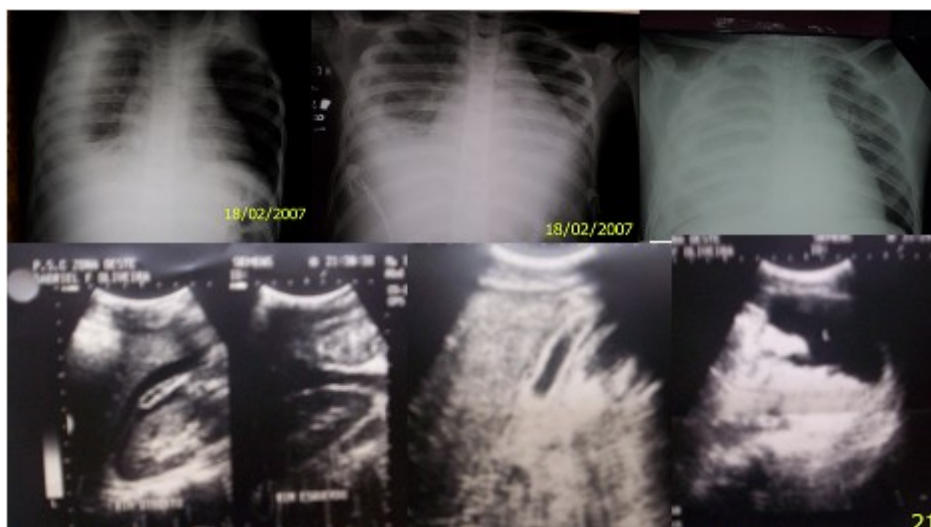


Figura 26 - Derrames cavitários

Duração da febre

A mediana de duração da febre foi 4 dias ($Q_{25} = 3$ e $Q_{75} = 5$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Duração da febre, em nº de dias, nos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Duração da Febre (dias)	Nº	%	% cumulativo
1	19	5,9	5,9
2	49	15,2	21,1
3	82	25,5	46,6
4	82	25,5	72,0
5	51	15,8	87,9
6	21	6,5	94,4
7	11	3,4	97,8
8	3	0,9	98,8
9	1	0,3	99,1
10	3	0,9	100,0
Total	322	100,0	

Dias de doença no primeiro atendimento

O primeiro atendimento ocorreu com maior frequência entre o segundo 46 pacientes (14,3%) e o quinto dia de doença com 60 pacientes (18,6%), totalizando 240 pacientes (74,5%) com uma mediana de 4 dias de doença no primeiro atendimento ($Q_{25} = 3$ e $Q_{75} = 5$)(Figura 27).

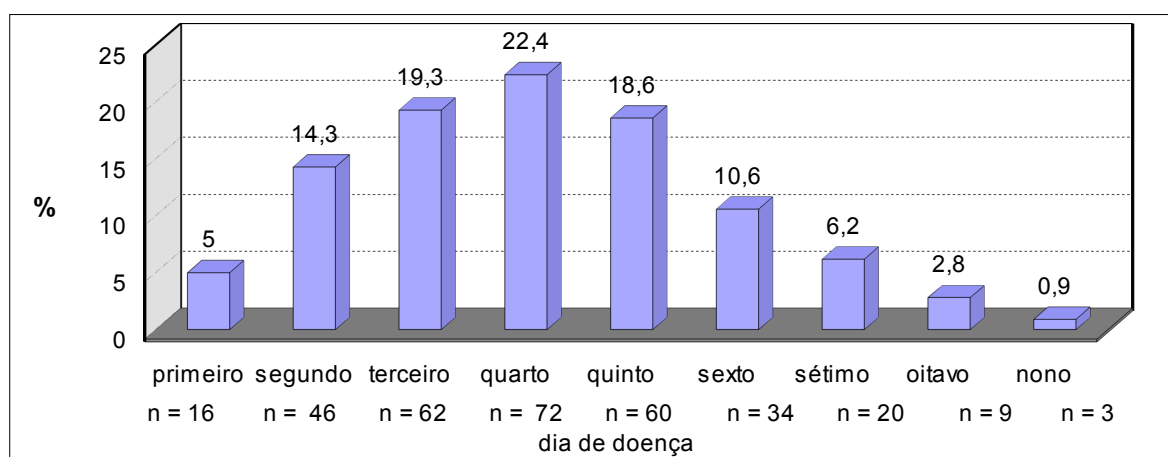


Figura 27 – Distribuição relativa e absoluta dos pacientes menores de 15 anos com dengue, de acordo com os dias de doença no primeiro atendimento, na corte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Antecedentes patológicos

Entre os 322 pacientes, 26 (8,0%) apresentaram antecedentes patológicos, sendo o relato de dengue anterior o de maior frequência 16 (5,0%) (Tabela 7).

Tabela 7 – Antecedentes patológicos dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Antecedentes patológicos	Nº	%
Dengue anterior	16	5,0
Outros antecedentes	10	3,0
Obesidade	2	0,6
Asma	1	0,3
Dermatite atópica	1	0,3
Anemia hemolítica	1	0,3
Leucorreia	1	0,3
Paralisia cerebral	1	0,3
Epilepsia	1	0,3
Síndrome de Down	1	0,3
Hidrocefalia	1	0,3
Sem antecedentes	296	92,0
Total	322	100,0

Hospitalização

Dos 322 pacientes estudados, 202 (62,7%) foram hospitalizados. Sendo que 62 foram atendidos nos dois primeiros dias de doença, ficando 32 (51,6%) hospitalizados. Entre o terceiro e quinto dia foram atendidos 194, ficando 122 (62,8%) e 66 foram atendidos com 6 dias ou mais de doença, sendo hospitalizados 48 (72,7%) pacientes (Figura 28). A maioria dos pacientes (72,3%) permaneceram hospitalizados por 2 a 5 dias (Tabela 8) e a mediana de permanência hospitalar foi 4 dias .

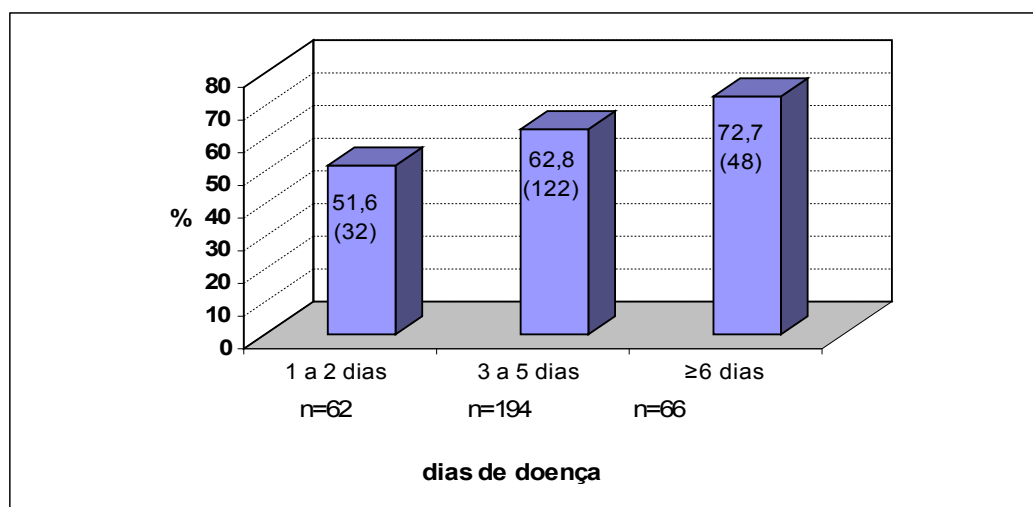


Figura 28 – Frequência absoluta e relativa dos pacientes menores de 15 anos hospitalizados com dengue, na coorte estudada, de acordo com os dias de doença, no primeiro atendimento. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Tabela 8 – Tempo de hospitalização, em dias, dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estuda. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Tempo de hospitalização (dias)	Nº	%	% Cumulativo
1	8	4,0	4,0
2	32	15,7	19,7
3	39	19,2	38,9
4	41	20,2	59,1
5	35	17,2	76,3
6	20	9,8	86,1
7	10	5,0	91,1
8	7	3,4	94,5
9	2	1,0	95,5
≥10	9	4,5	100,0
Total	203	100,0	

Formas clínicas

As formas clínicas encontradas foram dengue clássico (54%), febre hemorrágica do dengue (41%), sendo 75,8% do tipo grau II e dengue com complicação (3,0%). Nove pacientes evoluíram com co-infecção, sendo malária falcíparum (4), malária vivax (1), febre tifoide (1), hepatite A (1), leptospirose (1) e pneumonia (1). Houve cinco óbitos (letalidade de 3,5%), sendo 3 com FHD, 1 com DCC e 1 com co-infecção (Tabela 9).

Tabela 9 – Frequência absoluta e relativa das formas clínicas dos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Formas clínicas	Nº	%
Febre indiferenciada	6	1,9
Dengue clássico	174	54,0
Com sangramento	44	25,3
Sem sangramento	130	74,7
Febre hemorrágica do dengue	132	41,0
Grau I	18	13,6
Grau II	100	75,8
Grau III	10	7,6
Grau IV	4	3,0
Dengue com complicação	10	3,1
Hemorragia pulmonar maciça	1	10
Derrames cavitários	3	30,0
Plaquetas < 20000	5	50
Não se enquadra nos critérios de FHD	1	10,0
Total	322	100,0

5.1.3 - Características encontradas nos resultados dos exames laboratoriais e de imagem na coorte estudada.

Hemograma completo e nível de albumina

Entre os pacientes que apresentaram plaquetas em número igual ou menor que 100.000/mL no primeiro atendimento, 9,7% encontravam-se nos dois primeiros dias de doença, 26,8% entre o terceiro e quinto dia e 48,5% encontravam-se com seis dias ou mais (Figura 29). Dos pacientes com níveis de albumina menor que 3 g/mL, 27,3% encontravam-se nos dois primeiros dias de doença, 28,9% entre o terceiro e quinto dia e 22,6% encontravam-se com seis dias ou mais de doença (Tabela 10).

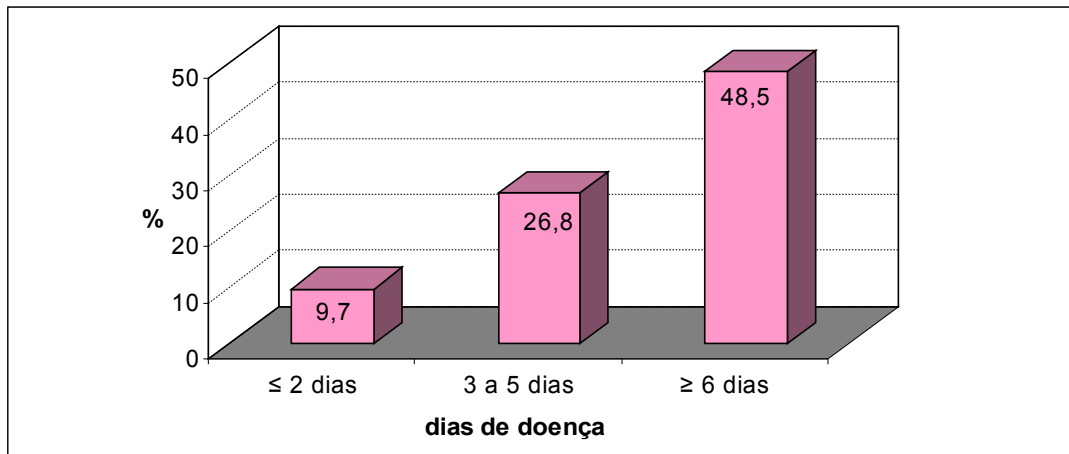


Figura 29 – Distribuição dos pacientes com plaquetas $\leq 100.000/\text{mL}$ com dengue, menores de 15 anos por dias de doença no primeiro atendimento. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Entre os pacientes com linfócitos $\geq 35\%$ no primeiro atendimento, 48,3% encontravam-se nos dois primeiros dias de doença, 60,9% entre o terceiro e quinto dia e 74,5% com seis dias ou mais de doença. Nos pacientes com neutrófilos $\geq 55\%$ no primeiro atendimento, 53,4% encontravam-se nos dois primeiros dias, 37,6% entre o terceiro e quinto dia e 36,4% com seis dias ou mais de doença (Figura 30), observando um aumento dos linfócitos e diminuição dos neutrófilos durante a evolução da doença.

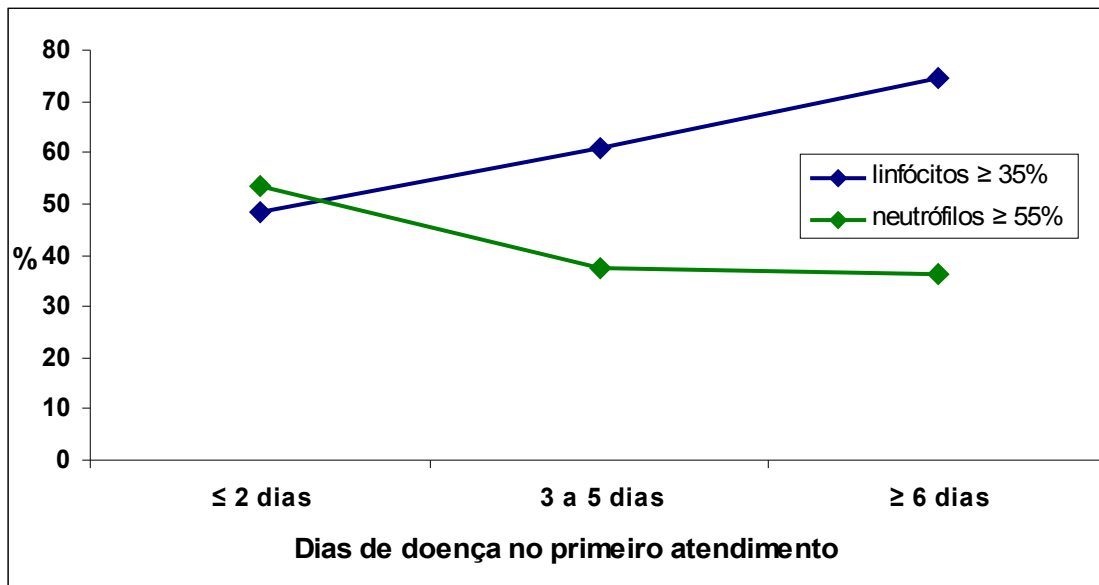


Figura 30 – Frequência relativa dos pacientes que apresentaram linfócitos $\geq 35\%$ e neutrófilos $\geq 55\%$ de acordo com os dias de doença no primeiro atendimento na coorte estudada. Manaus – AM, 2006 a 2007.

Tabela 10 – Frequência relativa dos resultados dos exames realizados no primeiro atendimento da coorte estudada, de acordo com o dia de doença. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Exames realizados no primeiro atendimento	Dias de doença		
	≤ 2 dias (n=62)	3 a 5 dias (n=194)	≥ 6 dias (n=66)
	%	%	%
Hemácias < 4.000.000/mL	24,2	21,1	22,7
Hemoglobina < 12g/dL	32,3	26,8	27,3
Hematócrito $\geq 38\%$	62,9	54,1	53,0
Leucócitos < 5.000/mL	54,8	76,8	71,2
Linfócitos $\geq 35\%$	48,3	60,9	74,5
Neutrófilos $\geq 55\%$	53,4	37,6	36,4
Monócitos $\geq 6\%$	31,4	34,5	20,0
Plaquetas $\leq 100.000/mL$	9,7	26,8	48,5
Albumina < 3 g/dL	27,3	28,9	22,6

Ultrassonografia abdominal total

Este exame foi realizado em todos os pacientes com dor abdominal e dos 93 que o realizaram, 29% apresentaram alguma alteração, sendo o espessamento da parede da vesícula a alteração mais frequente (34%), seguida da presença de líquido no peritônio (32%) (Tabela 11 e 12).

Tabela 11 - Tipos de alterações encontradas nas ultrassonografia abdominais totais realizadas durante o acompanhamento dos 93 pacientes menores de 15 anos com dengue que apresentaram dor abdominal, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Tipos de alterações encontradas	Nº	%
Espessamento da parede da vesícula biliar	20	34,0
Líquido no peritônio	19	32,0
Hepatomegalia	13	22,0
Esplenomegalia	7	12,0
Total	59	100

Tabela 12 – Resultados das ultrassonografias por paciente com dengue, menores de 15 anos com dor abdominal, realizadas durante o acompanhamento na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Resultado por paciente	Nº	%
Espessamento da parede da vesícula biliar+liquido no peritônio.	8	8,6
Liquido no peritônio	5	5,4
Espessamento da parede da vesícula biliar+liquido no peritônio +hepatomegalia	3	3,2
Espessamento da parede da vesícula biliar+liquido no peritônio +hepatomegalia +esplenomegalia	3	3,2
Hepatomegalia+esplenomegalia+espessamento da parede da vesícula biliar	3	3,2
Hepatomegalia+espessamento da parede da vesícula biliar	3	3,2
Esplenomegalia	1	1,1
Hepatomegalia	1	1,1
Sub-total	27	29,0
Sem alteração	66	71,0
Total	93	100

Isolamento viral

Dos 252 pacientes que realizaram isolamento viral, apenas 13% (33) foi possível identificar o sorotipo, sendo o sorotipo DENV-3 o mais frequente (Tabela 13). Neste período de estudo foram identificados os sorotipos DENV-1, DEN-2 e DENV-3, em Manaus.

Tabela 13 - Frequência dos sorotipos identificados pelo isolamento viral, nos pacientes menores de 15 anos com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 e 2007.

Sorotipos	Nº	%
DENV 3	29	87,9
DENV 2	3	9,1
DENV 1	1	3,0
Total	33	100,0

5. 2 - DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES ESTUDADOS

Dos 322 pacientes que apresentaram os critérios clínicos e laboratoriais de inclusão, durante o seguimento foram identificados 10 casos de dengue com complicação e 132 casos de FHD, dos quais 8 casos de FHD evoluíram com co-infecção (Tabela 14), constituindo assim o **grupo de casos** com 142 pacientes. O **grupo de controles** ficou constituído por 180 pacientes, sendo 6 pacientes com febre indiferenciada e 174 dengue clássico (febre do dengue) e desses 44 com sangramento e 130 sem sangramento, sendo que 1 desses pacientes apresentou co-infecção (Tabela14).

A confirmação da co-infecção foi por meio da identificação do plasmódio na gota espessa nos casos com malária, sorologia (ELISA) para hepatite A e leptospirose, coprocultura com identificação da *Salmonella typhi* e imagem de condensação pulmonar no pulmão esquerdo no caso do paciente com pneumonia.

Do grupo de casos, 5 evoluíram para o óbito, sendo 03 por febre hemorrágica do dengue grau IV, 01 caso de FHD grau IV associado à pneumonia e 01 caso de dengue com complicação (hemorragia maciça). Considerando essas apresentações clínicas como forma grave, a letalidade desta forma foi 3,5%. Analisando a letalidade das formas graves separadamente, a letalidade da febre hemorrágica do dengue foi 3,0% e a proporção de óbitos entre os de dengue com complicação foi de 1:10 casos (10%).

Tabela 14 - Co-infecções encontradas nos pacientes menores de 15 anos de idade com dengue, na coorte estudada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Co-infecção	Nº
Malária <i>P. falciparum</i> + FHD grau I	2
Malária <i>P. falciparum</i> + FHD grau II	1
Malária <i>P. falciparum</i> + FHD grau III	1
Malária <i>P. vivax</i> + FHD grau I	1
Febre tifoide+Febre do dengue	1
Hepatite A+FHD grau II	1
Leptospirose+FHD grau II	1
Pneumonia+ FHD grau IV (óbito)	1
Total	9

5.2.1 - Características epidemiológicas dos casos e controles

Dos pacientes que evoluíram para casos (142), 52,8% foram do sexo masculino e os grupos etários mais atingidos foram 5 a 9 anos (34,5%) e 10 a 14 anos (43,7%). A zona geográfica de residência de maior frequência foi a zona sul (40,8%) e a unidade hospitalar com maior número de atendimento foi o Pronto Socorro da Criança Zona Oeste (44,4%) (Tabela 15). O ano de 2007 foi o de maior ocorrência de casos com 126 (88,7%) (Figura 32).

Do grupo controle (180), 52,2% foram do sexo masculino, os grupos etários mais atingidos foram 5 a 9 anos (31,7%) e 10 a 14 anos (36,1%). A zona geográfica de maior frequência foi a zona sul (57,8%) e a unidade de maior número de atendimento do grupo controle foi o Pronto Socorro da Criança Zona Sul (62,8%) (Tabela 15).

Tabela 15 - Características epidemiológicas dos 142 casos e 180 controles estudados. Manaus-AM, Brasil.

Características	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Gênero				
Masculino	75	52,8	94	52,2
Feminino	67	47,2	86	47,8
Grupo etário (anos)				
< 1	6	4,2	17	9,4
1 a 4	25	17,6	41	22,8
5 a 9	49	34,5	57	31,7
10 a 14	62	43,7	65	36,1
Ano de ocorrência				
2006	16	11,3	72	40,0
2007	126	88,7	108	60,0
Zona Geográfica				
Leste	20	14,1	13	7,2
Norte	14	9,9	19	10,6
Oeste	50	35,2	44	24,4
Sul	58	40,8	104	57,8
Local de atendimento				
FMT	4	2,8	9	5,0
PSCZL	19	13,4	12	6,7
PSCZO	63	44,4	46	25,6
PSCZS	56	39,4	113	62,8

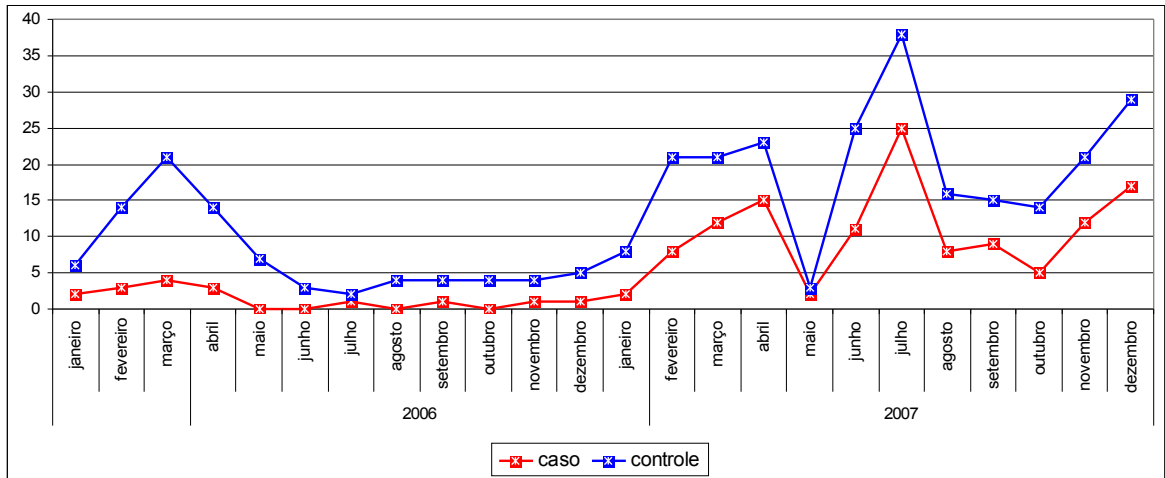


Figura 31 - Distribuição mensal dos 142 casos e 180 controles por ano do início dos sintomas. Manaus-AM, 2006 a 2007.

5.2.2 - Características clínicas dos casos e controles

Sinais e sintomas

Na tabela 16, os sinais e sintomas mais presentes entre os casos foram dor abdominal (54,9%) e vômito (50,7%), sendo esses considerados na literatura como dois dos sinais de alarme. Observa-se ainda, que 139 casos (97,9%) apresentaram sangramento e apenas 3 casos sem sangramento (dengue com complicação). Destes, 20 casos apresentaram prova do laço positiva e posteriormente sangramento espontâneo, 22 casos só prova do laço positiva e 97 casos só sangramento espontâneo. Dos 44 controles que sangraram, 2 apresentaram prova do laço positiva e posteriormente sangramento espontâneo, 5 apresentaram só prova do laço positiva e 37 só sangramento espontâneo (Figura 32).

A figura 33 representa os pacientes que evoluíram para casos, 132 com febre hemorrágica do dengue apresentaram todos os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde⁹³ e os 09 com dengue com complicação que apresentaram pelos menos uma das alterações encontradas em FHD, Entre esses últimos, 05 apresentaram sangramento com o número de plaquetas igual ou menor que 50.000/mL, 01 sangramento com extravasamento capilar, 02 só com extravasamento capilar, 01 só com sangramento.

Um paciente não apresentou nenhum dos critérios encontrado na FHD, teve febre por 05 dias, dor abdominal, hepato-esplenomegalia (evidenciado no exame físico e USG abdominal), diarreia e leve aumento das transaminases. Foram realizados exames laboratoriais para investigar outras patologias como malária, hepatite viral, leptospirose, entre outras, todas com resultado negativo, sendo a sorologia positiva para dengue. Este paciente não apresentou exantema, sangramento, hemoconcentração e nem plaquetopenia. Teve alta hospitalar no 6º dia de internação e 11º dia de doença com regressão do quadro clínico. Assim, este caso em particular foi classificado como DCC que não se enquadra em dengue clássico e nem febre hemorrágica do dengue segundo as definições de dengue com complicação do Ministério da Saúde³.

Exantema (68,2%), cefaleia (62,0%), prostração (45,8%), mialgia (33,8 %), artralgia (23,9%) e prurido (21,1%) estiveram mais presentes nos casos que nos controles. O derrame cavitário (14,1%), hepatomegalia (12,7%), hipotensão (8,5%), esplenomegalia (3,5%), colúria (2,8%) e icterícia (2,8%) só estiveram presentes nos casos (Tabela 16).

Tabela 16 – Sinais e sintomas observados nos 142 casos e 180 controles em menores de 15 anos com dengue. Manaus-AM, 2006 e 2007.

Sinais e sintomas	Casos		Controles	
	n	%	N	%
Sangramento (induzido+espontâneo)	139	97,9	44	24,4
Exantema	97	68,3	114	63,3
Cefaléia	88	62,0	78	43,3
Dor abdominal	78	54,9	18	10,6
Vômito	72	50,7	41	22,8
Prostração	65	45,8	23	12,8
Mialgia	48	33,8	42	23,3
Prova do laço positiva	42	29,6	7	3,9
Artralgia	34	23,9	23	12,8
Prurido	30	21,1	14	7,8
Dor retro-orbitária	20	14,1	31	17,2
Derrame cavitário	20	14,1	0	0
Hepatomegalia	18	12,7	0	0
Astenia	14	9,9	4	2,2
Diarréia	15	10,6	20	11,1
Desidratação	14	9,9	5	2,8
Hipotensão	12	8,5	0	0
Tosse	13	9,2	27	15,0
Dor nos Membros inferiores	10	7,0	12	6,7
Hiperemia da orofaringe	9	6,3	17	9,4
Dor na garganta	9	6,3	8	4,4
Edema	8	5,6	3	1,7
Dispneia	9	6,3	1	0,6
Hiperemia conjuntival	7	4,9	5	2,8
Dor torácica	7	4,9	1	0,6
Esplenomegalia	5	3,5	0	0
Sonolência	3	2,1	1	0,6
Tonteira	3	2,1	3	1,7
Colúria	4	2,8	0	0
Febre bifásica	2	1,4	1	0,6
Icterícia	4	2,8	0	0
Choro persistente	1	0,7	1	0,6
Irritabilidade	1	0,7	3	1,7
Linfonodo	1	0,7	1	0,6

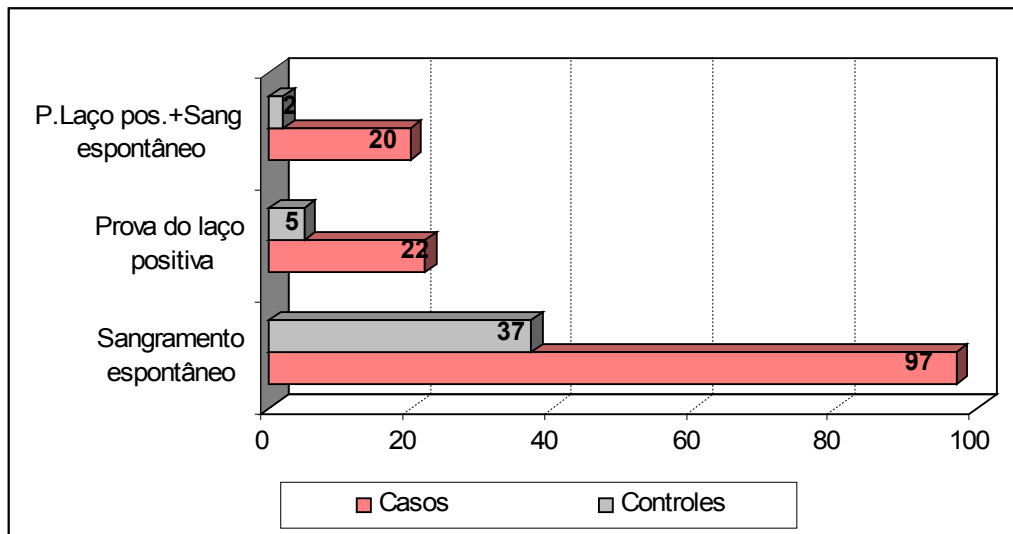


Figura 32 - Frequência absoluta dos 139 casos e 44 controles que apresentaram sangramento. Manaus, 1006 a 2007.

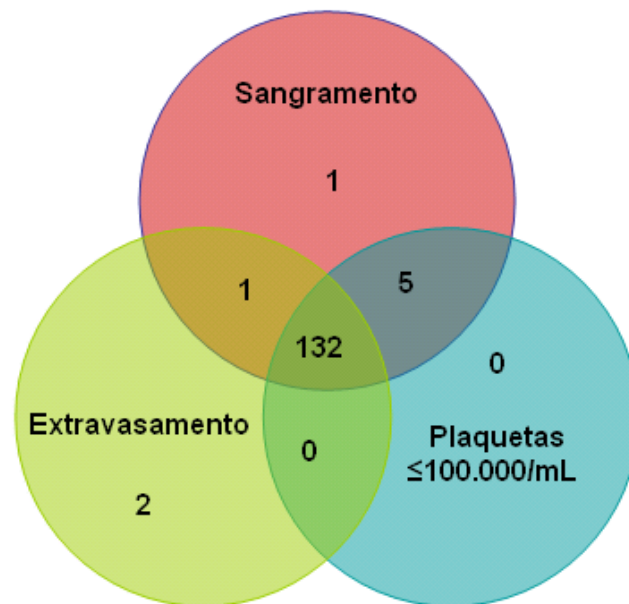


Figura 33 - Diagrama de Venn mostrando o número de casos com os critérios para febre hemorrágica do dengue e dengue com complicação. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Sinais de alarme clínico

Os sinais de alarme estavam presentes em 99 casos (73,8%) e em 55 controles (30,7%). O número total de sinais de alarme entre os casos foi 175, com uma mediana de 02 sinais de alarme por caso. O número total entre os controles foi 67 com uma mediana de 01 sinal de alarme por controle. O *odds ratio* foi 6,38 (IC 95% = 3,8 - 10,5), mostrando que a chance de apresentar sinais de alarme foi 6 vezes maior nos casos.

A figura 34 mostra que 42% dos casos apresentaram 02 sinais de alarme e 80% dos controles apresentaram 01 sinal de alarme.

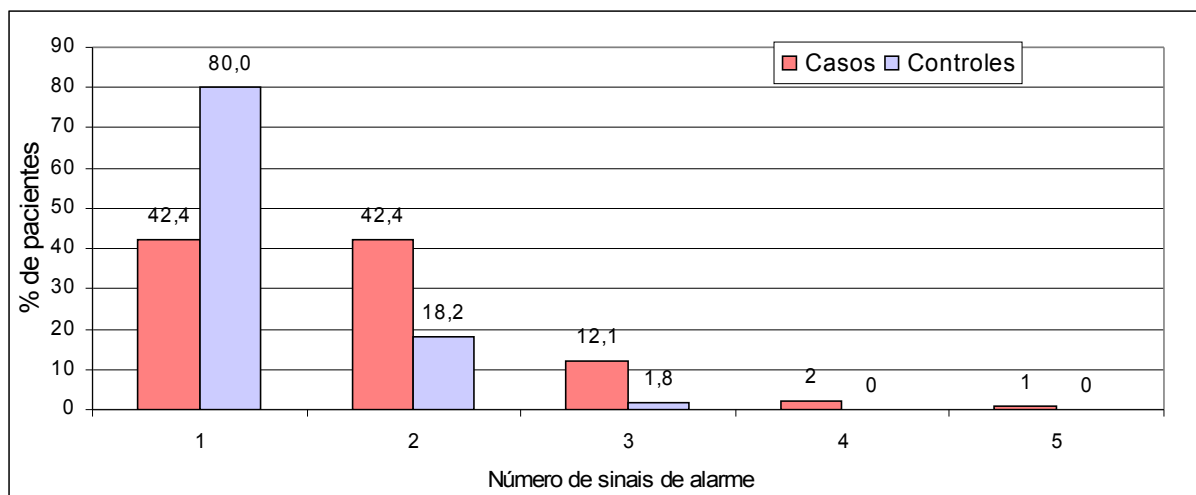


Figura 34 – Número de sinais de alarme apresentados pelos 142 casos e 180 controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Dias de doença no primeiro atendimento, no aparecimento do exantema e no aparecimento do sangramento.

Observa-se na figura 35 que os casos tiveram uma maior busca pelo atendimento no quarto (24,6%) e quinto dia de doença (24,6%). Enquanto os controles concentraram seu atendimento mais no terceiro dia de doença (25,1%).

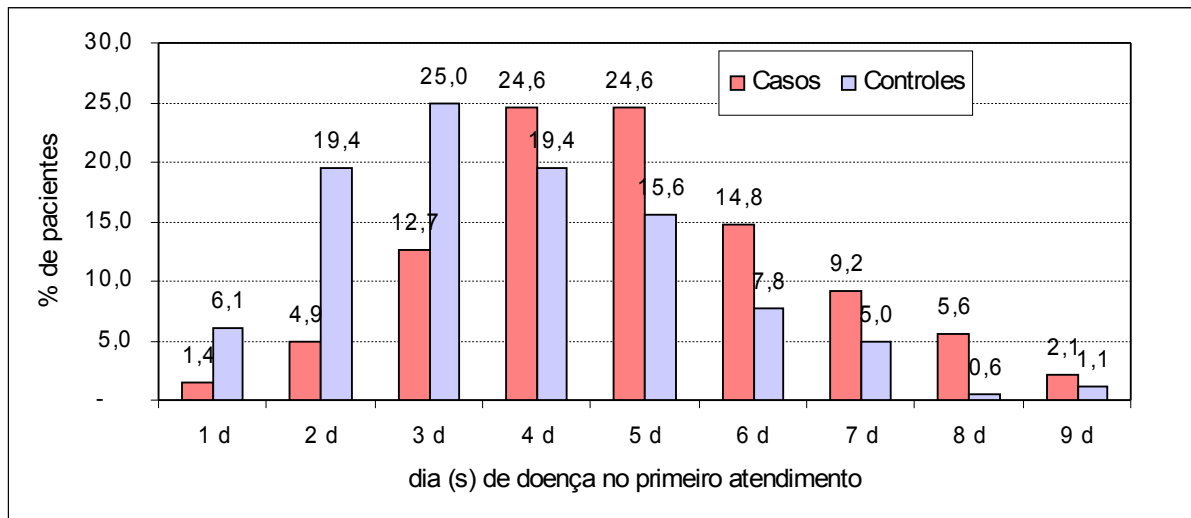


Figura 35 – Dias de doença no primeiro atendimento dos 142 casos e 180 controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Nos casos, o aparecimento do exantema aconteceu com mais frequência a partir do quarto dia de doença (16,5%; 20,6%; 7,2%). Nos controles, o aparecimento do exantema aconteceu mais até o terceiro dia de doença (12,3%; 34,2%; 31,6%). (Figura 36) (Tabela 16). Fazendo um ponto de corte entre o terceiro e o quarto dia verifica-se que o aparecimento a partir do quarto dia nos casos foi estatisticamente significativo ($\chi^2 = 16,84$, $p = 0,004$) e que o aparecimento até o terceiro dia nos controles foi estatisticamente significativo ($\chi^2 = 6,64$, $p = 0,009$).

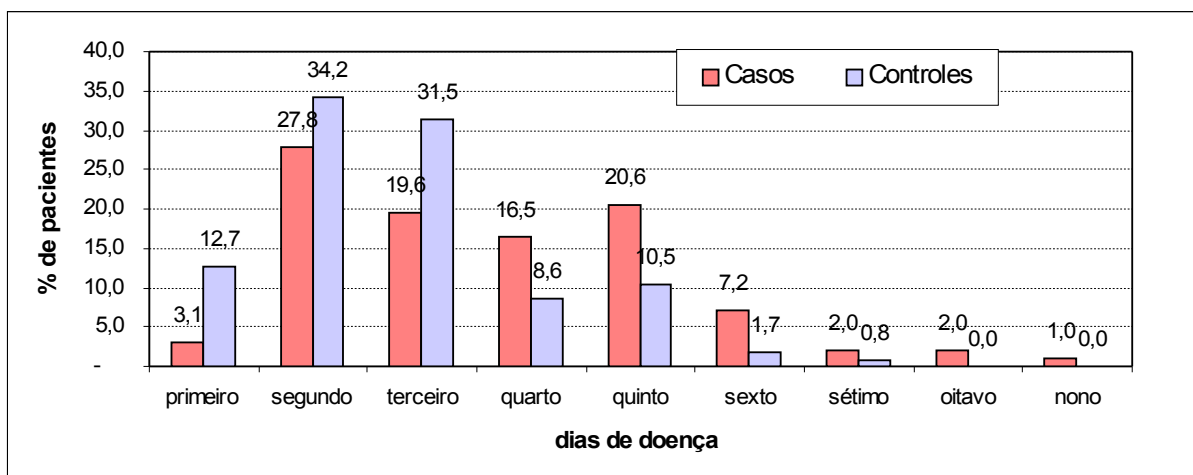


Figura 36 – Dia do aparecimento do exantema dos casos e controles de acordo com o dia de doença. Manaus-AM, 2006 a 2007.

O aparecimento do sangramento entre os casos ocorreu mais no quinto dia de doença (27,5%) (Figura 37). Este aparecimento do sangramento com maior frequência no quinto dia foi estatisticamente significativo ($\chi^2 = 32,6$, $p < 0,001$). Nos controles ocorreu mais no segundo (25%) e terceiro (22,7%) dia de doença.

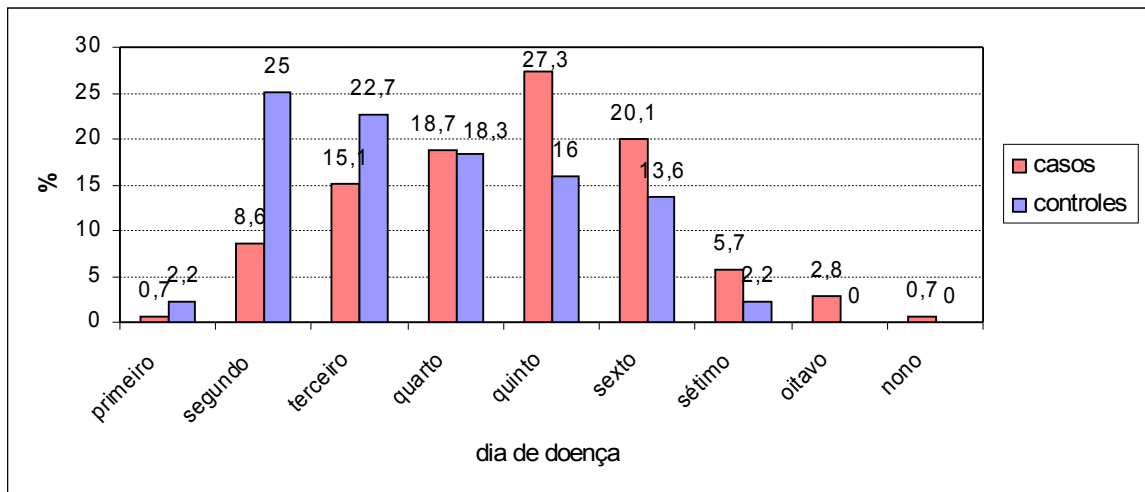


Figura 37 – Dia do aparecimento do sangramento nos casos e controles de acordo com o dia de doença. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Duração da febre

Dos 142 casos, 69,7% apresentaram febre por 4 dias ou mais, com uma mediana de 4 dias de duração. Dos 180 controles, 40,6 % apresentaram febre por 4 dias ou mais, com uma mediana de 3 dias de duração (Figura 38).

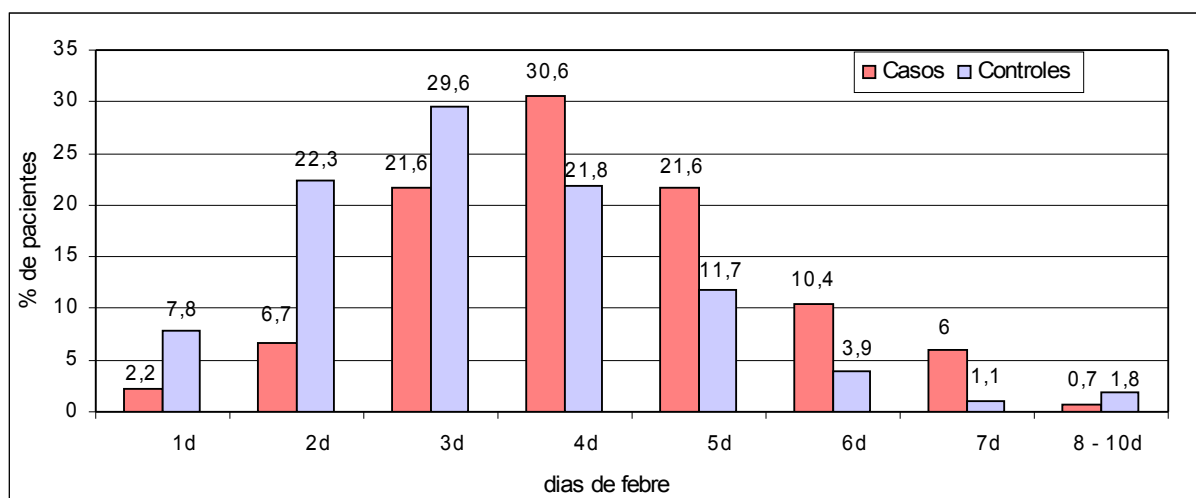


Figura 38 – Duração da febre dos 142 casos e 180 controles. Manaus – AM, 2006 a 2007. Manaus, 2006 a 2007.

Permanência hospitalar

Todos os casos (142) ficaram internados e a maior permanência hospitalar foi de 4 dias. Os controles (180), 33,3% ficaram internados com uma permanência hospitalar de 2 a 3 dias (Figura 39).

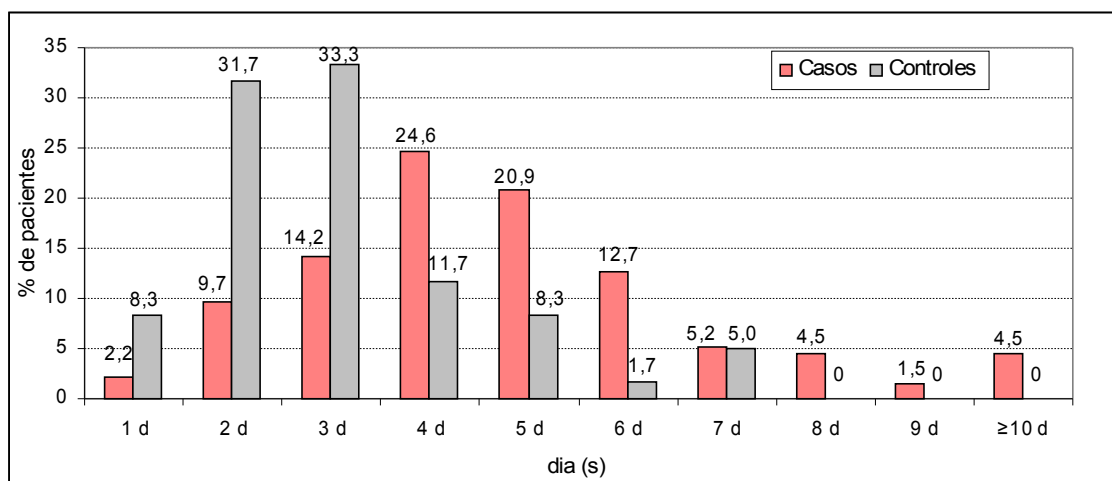


Figura 39 – Permanência hospitalar em dias dos casos e controles. Manaus-AM, 2006 a 2007.

5.2.3 Características encontradas nos resultados dos exames laboratoriais e de imagens nos casos e controles estudados.

Alterações encontradas nos exames laboratoriais inespecíficos realizados no primeiro atendimento

Na análise dos dados laboratoriais considerou-se a frequência relativa dos resultados encontrados abaixo dos valores de referência de normalidade do hemograma¹⁸. Para a contagem de plaquetas e dosagem de albumina foram considerados os valores do critério de febre hemorrágica do dengue^{42, 93}. Estratificou-se em três grupos de acordo com o dia de doença no primeiro atendimento. A opção de organizar os dados desta maneira foi após observar que trabalhar com a média das plaquetas e dos hematócritos levava a um viés, pois neste grupo de estudo encontram valores bem extremos, mas que são verdadeiros,

como por exemplo: o paciente com valores de plaquetas igual a 1.000/mL e depois na sua convalescença alcança um valor maior que 300.000/mL.

Na Tabela 17, chama a atenção que, entre os casos, no primeiro atendimento, 57,3% já apresentavam plaquetas iguais ou menores que 100.000/mL, a partir do terceiro dia de doença. Quanto aos níveis de albumina, 50% dos casos apresentavam albumina menor que 3g/dL nos dois primeiros dias de doença.

Alterações encontradas nos exames de imagem realizados durante o seguimento do paciente

- Radiografia de tórax

Foi realizada em 128 pacientes, sendo 78% casos e desses 17% apresentaram derrame pleural. Entre os controles que realizaram radiografia de tórax, não apresentaram nenhuma alteração (Tabela 18).

- Ultrassonografia abdominal total

Foi realizada em 93 pacientes que apresentaram dor abdominal, 85% eram casos, sendo que 34,2% apresentaram pelo menos uma alteração. Entre os controles, dos 14 pacientes que realizaram ultrassonografia, não apresentaram nenhuma alteração (Tabela 19).

Tabela 17 – Frequência relativa dos resultados dos exames inespecíficos realizados no primeiro atendimento dos casos e controles segundo o dia de doença Manaus-AM, 2006 a 2007.

Exames realizados no primeiro atendimento	Dias de doença					
	≤ 2 dias (n=62)		3 a 5 dias (n = 194)		≥ 6 dias (n = 66)	
	Casos (n=14) %	Controles (n=47) %	Casos (n=82) %	Controles (n=108) %	Casos (n=38) %	Controles (n=24) %
Hemácias < 4.000.000/mL	28,6	21,3	22,0	20,4	23,7	16,7
Hemoglobina < 12 g/dL	50,0	25,5	30,5	23,1	21,1	29,2
Hematócrito ≥ 38%	50,0	68,1	48,8	58,3	57,9	50,0
Leucócitos < 5000/mL	42,9	57,4	81,7	75,0	65,8	83,3
Linfócitos ≥ 35 %	21,4	55,8	58,8	64,4	65,7	93,8
Neutrófilos ≥ 55 %	78,6	44,2	43,0	27,8	31,4	31,2
Monócitos ≥ 6 %	9,1	33,3	28,4	18,8	12,1	30,8
Plaquetas ≤ 100.000/mL	21,4	4,3	57,3	2,8	73,7	4,2
Albumina < 3 g/dL	50,0	14,3	34,7	21,1	22,7	16,7

Tabela 18 – Resultados das radiografias de tórax realizadas durante o seguimento dos casos e controles estudados. Manaus-AM, 2006 a 2007

Grupos de estudos	Radiografia de tórax	n
Caso (n=100)	Derrame a direita	14
	Derrame bilateral	3
	Sem alteração	83
Controle (n=28)	Sem alteração	28

Tabela 19 – Resultados das ultrassonografias abdominais realizadas nos casos e controles que apresentaram dor abdominal durante o seguimento. Manaus, 2006 a 2007.

Grupos de estudos	Ultrassonografia abdominal total	N	%
Casos n=79	Espessamento da parede da vesícula biliar+líquido no peritônio	8	10,2
	Esplenomegalia	1	1,2
	Espessamento da parede da vesícula biliar+líquido no peritônio +hepatomegalia	3	3,8
	Espessamento da parede da vesícula biliar+líquido no peritônio +hepatomegalia+esplenomegalia	3	3,8
	Hepatomegalia	1	1,2
	Hepatomegalia+esplenomegalia +espessamento da parede da vesícula biliar	3	3,8
	Hepatomegalia + espessamento da parede da vesícula biliar	3	3,8
	Líquido no peritônio	5	6,4
	Sem alteração	52	65,8
	Controles n=14	Sem alteração	14

5.3 - IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO DENGUE EM MENORES DE 15 ANOS

Antes de iniciar a análise de regressão logística foi definido que as variáveis pesquisadas como preditoras da forma grave seriam analisadas com o grupo de casos, constituído pelas formas graves do dengue (febre hemorrágica do dengue, dengue com complicação e óbitos por dengue).

Para identificar a correlação entre as variáveis testadas, foi realizada uma matriz de correlação. A correlação encontrada entre elas foi menor que 0,7. Estas variáveis se encontram na figura 40.

Epidemiológicas

- Idade igual ou maior de 5 anos;
- Primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença;
- Relato de dengue anterior.

Clínicas

- Dor nos membros inferiores;
- Dor nos membros inferiores concomitante com dor abdominal;
- Dor abdominal de qualquer intensidade, em qualquer fase da doença;
- Hepatomegalia;
- Duração da febre por 4 dias ou mais;
- Aparecimento do exantema com 3 dias ou mais de doença;
- Aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença;
- Prova do laço positiva no primeiro atendimento;
- Vômito em qualquer fase da doença;
- Co-infecção.

Laboratoriais (realizados no primeiro atendimento)

- Leucócitos < 5.000/mL;
- Hematócrito > 38% ou um aumento de 10% do valor basal;
- N° de plaquetas com valores correspondentes ao intervalo entre, maior que 100.000/mL e menor que 150.000/mL;

- Albumina com valores correspondentes ao intervalo, entre 3g/dL e menor que 3,5g/dL.

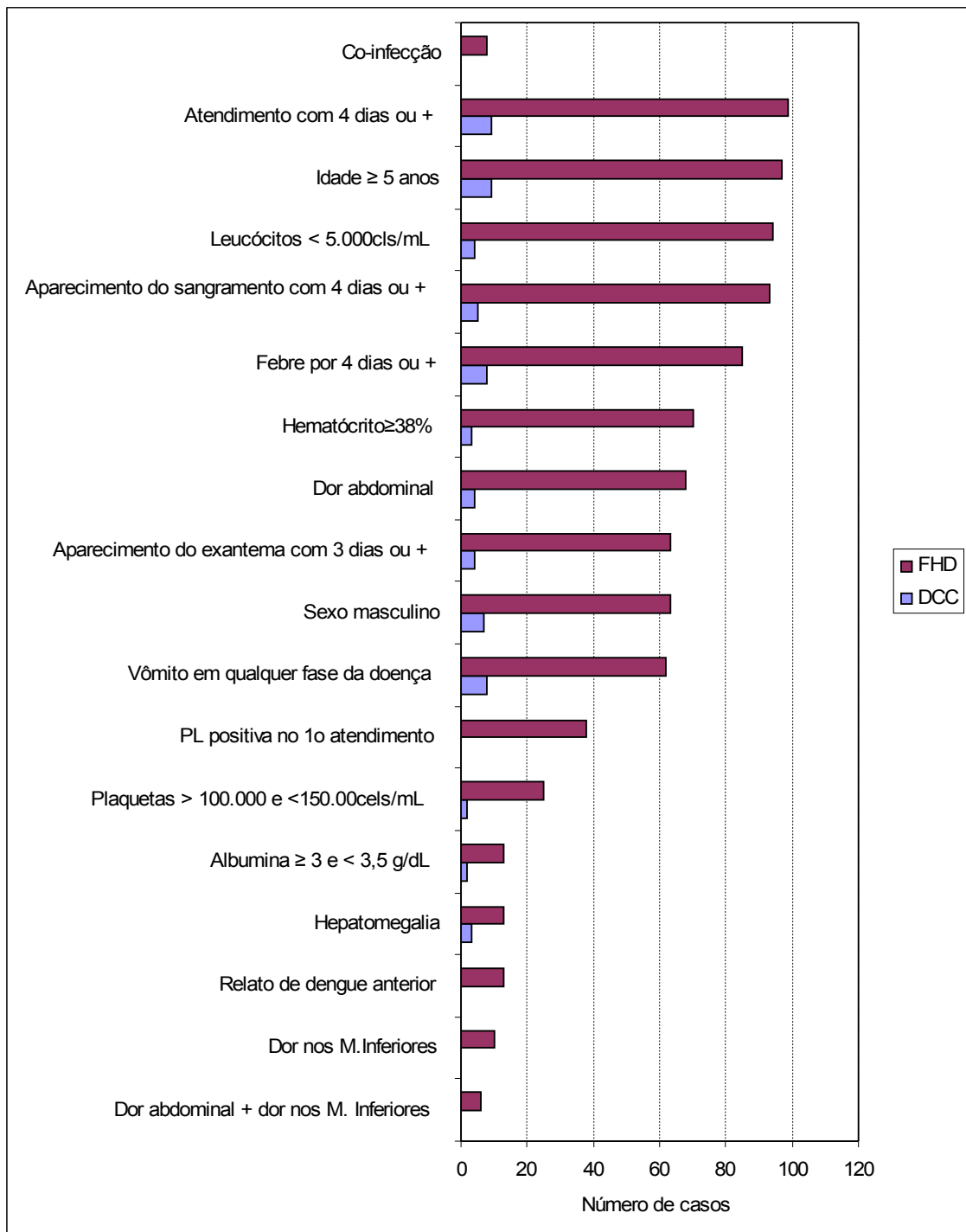


Figura 40 - Frequência absoluta das variáveis pesquisadas como possíveis preditoras de forma grave do dengue. Manaus, 2006 a 2007.

5.3.1.- Análise bivariada

Fatores de prognóstico associados à forma grave do dengue

Das 18 variáveis testadas, 13 foram identificadas como fatores de prognósticos com valor de $p < 0,20$ (Tabela 20).

Variáveis epidemiológicas

O relato de dengue anterior foi a maior razão de chance (OR = 5,9; IC 95% = 1,6 a 21,2), seguida do primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença (OR = 4,3; IC 95% = 2,6 a 7,2).

Variáveis clínicas

A hepatomegalia apresentou a maior razão de chance (OR = 25,9; CI 95%= 3,4 a 197,1), seguida do aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença (OR = 19,6; CI 95% = 10,9 a 35,1), dor abdominal durante a evolução da doença (OR = 10,9; IC 95% = 6,0 a 197,4), co-infecção (OR = 10,6; CI 95% = 1,3 a 86,4) e prova do laço positiva no primeiro atendimento (OR = 10,3; C 95% = 4,5 a 23,9).

Variáveis laboratoriais

Albumina com valores correspondentes ao intervalo entre 3 g/dL e menor que 3,5g/dL apresentou a maior razão de chance (OR = 3,2; IC 95% = 1,3 - 8,0).

Tabela 20 - Análise bivariada das variáveis pesquisadas como possíveis preditoras de forma grave dos pacientes com dengue, menores de 15 anos no caso-controle estudado. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Variáveis	Coefficientes	OR	IC 95%	Valor de p
Epidemiológicas				
Sexo masculino	0,02	1,0	0,6 a 1,6	0,916
Primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença	1,47	4,3	2,6 a 7,2	<0,001
Idade igual ou maior que 5 anos	0,53	1,7	1,0 a 2,8	0,039
Relato de dengue anterior	1,78	5,9	1,6 a 21,2	0,006
Clínicas				
Dor abdominal durante a evolução da doença	2,39	10,9	6,0 a 19,7	<0,001
Dor nos Membros Inferiores	0,05	1,0	0,4 a 2,5	0,894
Dor abdominal concomitante com dor nos M. Inferiores	2,06	7,8	0,9 a 66,3	0,057
Hepatomegalia	3,25	25,9	3,4 a 197,1	0,002
Vomito em qualquer fase da doença	1,28	3,4	2,1 a 5,6	<0,001
Duração da febre por 4 dias ou mais de doença	1,21	3,4	2,1 a 5,3	<0,001
Aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença	2,97	19,6	10,9 a 35,1	<0,001
Aparecimento do exantema com 3 dias ou mais de doença	0,53	1,7	1,1 a 2,7	0,016
Prova do laço positiva no 1º dia de atendimento	2,33	10,38	4,5 a 23,9	<0,001
Co-infecção	2,36	10,6	1,3 a 86,4	0,026
Laboratoriais (1ºatendimento)				
Leucócitos < 5.000/mL no primeiro atendimento	0,22	1,2	0,7 a 2,0	0,375
Hematócrito \geq 38%	-0,21	0,8	0,5 a 1,2	0,348
Plaquetas > 100.000/mL e <150.000/mL no 1º dia de atendimento	-0,37	0,7	0,4 a 1,2	0,170
Albumina \geq 3g/dL < 3,5 g/dL	1,27	3,2	1,3 a 8,0	0,012

5.3.2.- Análise de regressão logística multivariada

As variáveis com valores $p \leq 0,20$ na análise bivariada foram incluídas para análise multivariada.

Fatores de prognóstico associados às formas graves do dengue

Das 13 variáveis com valor de $p \leq 0,20$ obtidas na análise bivariada e incluídas na análise multivariada, foram identificadas seis variáveis como fatores associados às formas graves do dengue (Tabelas 21, 22 e 23).

Variáveis epidemiológicas

O primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença foi a maior razão de chance (OR ajustado = 4,0; IC 95% = 2,4 a 6,8), seguida pela idade igual e maior que 5 anos (OR ajustado = 1,4; IC 95% = 0,8 a 2,5) e relato de dengue anterior (OR ajustado = 4,1; IC 95% = 1,1 a 15,7) (Tabela 21).

Variáveis clínicas

O aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença foi a maior razão de chance (OR ajustado = 14,0; IC 95% = 7,2 a 27,9), seguida por hepatomegalia (OR ajustado = 9,5; IC 95% = 0,9 a 98,5), dor abdominal durante a evolução da doença (OR ajustado = 7,4; IC 95% = 3,6 a 15,4) e prova do laço positiva no primeiro atendimento (OR ajustado = 5,8; IC 95% = 2,0 a 16,2) (Tabela 22).

Variáveis laboratoriais

Das variáveis testadas ficou apenas albumina com valores correspondentes ao intervalo entre 3,0 g/dL e menor que 3,5g/mL (OR ajustado = 3,1; IC 95% = 1,2 a 8,3) (Tabela 23).

Na última etapa foi realizado o ajuste dos *Odds ratio* por meio da utilização da técnica da regressão logística multivariada passo a passo, chegando finalmente às seis variáveis estatisticamente significantes (valor de $p < 0,05$) (Tabela 24).

- Aparecimento do sangramento com quatro dias ou mais de doença com maior razão de chance (OR ajustado = 13,3; CI 95% = 6,8 a 25,7);
- Dor abdominal em qualquer fase da doença (OR ajustado = 10,5; IC 95% = 5,0 a 21,8).
- Prova do laço positiva no primeiro atendimento (OR ajustado = 5,6; IC 95% = 2,0 a 15,8).
- Primeiro atendimento médico com quatro dias ou mais de doença (OR ajustado = 4,1; IC 95% = 2,4 a 6,9)
- Relato de dengue anterior (OR ajustado = 4,6; IC 95% = 1,2 a 17,3).
- Albumina com valores correspondentes ao intervalo entre 3,0 g/dL e menor que 3,5g/mL (OR ajustado = 3,5; IC 95% = 1,7 a 7,3).

Tabela 21 - Análise multivariada das variáveis epidemiológicas pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue com valores de $p \leq 0,20$ identificados na análise bivariada. Manaus, 2006 a 2007.

Variáveis epidemiológicas	OR Bruto	IC 95%	Valor de p	OR Ajustado	IC 95%	Valor de p
Sexo masculino	1,0	0,6 a 1,6	0,916	-	-	-
Primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença	4,3	2,6 a 7,2	< 0,001	4,0	2,4 a 6,8	< 0,001
Idade igual ou maior que 5anos	1,7	1,0 a 2,8	0,039	1,4	0,8 a 2,5	0,164
Relato de dengue anterior	5,9	1,6 a 21,2	0,006	4,1	1,1 a 15,7	0,034

Tabela 22 - Análise multivariada das variáveis clínicas pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue com valores de $p \leq 0,20$ identificados na análise bivariada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Variáveis Clínicas	OR Bruto	IC 95%	Valor de p	OR Ajustado	IC 95%	Valor de p
Dor abdominal durante a evolução da doença	10,9	6,0 a 19,7	< 0,001	7,4	3,6 a 15,4	< 0,001
Dor nos membros inferiores	1,0	0,4 a 2,5	0,894	-	-	-
Dor nos M. Inferiores concomitantes a dor abdominal	7,8	0,9 a 66,3	0,057	-	-	-
Hepatomegalia	25,9	3,4 a 197,1	0,002	9,5	0,9 a 98,5	0,059
Vômito em qualquer fase da doença	3,4	2,1 a 5,6	< 0,001	-	-	-
Duração da febre de 4 dias ou mais	3,4	2,1 a 5,3	< 0,001	1,7	0,9 a 3,2	0,096
Aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença	19,6	10,9 a 35,1	< 0,001	14,0	7,2 a 27,9	< 0,001
Aparecimento do exantema com 3 dias ou mais de doença	1,7	1,1 a 2,7	0,016	-	-	-
Prova do laço positiva no 1º atendimento	10,38	4,5 a 23,9	< 0,001	5,8	2,0 a 16,2	0,001
Co-infecção	10,6	1,3 a 86,4	0,026	-	-	-

Tabela 23 - Análise multivariada das características laboratoriais pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue com valores de $p \leq 0,20$ identificados na análise bivariada. Manaus-AM, 2006 a 2007.

Características laboratoriais (1º atendimento)	OR Bruto	IC 95%	Valor de p	OR Ajustado	IC 95%	Valor de p
Leucócitos < 5.000/mL	1,2	0,7 a 2,0	0,375	-	-	-
Hematócrito > 38%	0,8	0,5 a 1,2	0,348	-	-	-
Plaquetas > 100.000/mL e < 150.000/mL	0,7	0,4 a 1,2	0,170	-	-	-
Albumina ≥ 3 g/dL e < 3,5g/dL	3,2	1,3 a 8,0	0,012	3,1	1,2 a 8,3	0,022

Tabela 24 - Análise multivariada das variáveis pesquisadas como possíveis preditoras de formas graves do dengue realizada a partir da identificação das variáveis estatisticamente significativas (valores de $p \leq 0,05$) identificadas mediante análise multivariada nas tabelas 21, 22 e 23. Manaus, 2006 a 2007.

Características Gerais	OR Bruto	IC 95%	Valor de p	OR Ajustado	IC 95%	Valor de p
Aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença	14,0	7,2 a 27,9	< 0,001	13,3	6,8 a 25,7	< 0,001
Dor abdominal em qualquer fase da doença	7,4	3,6 a 15,4	< 0,001	10,5	5,0 a 21,8	< 0,001
Prova do laço positiva no 1º atendimento	5,8	2,0 a 16,2	0,001	5,6	2,0 a 15,8	0,001
Relato de dengue anterior	4,1	1,1 a 15,7	0,034	4,6	1,2 a 17,3	0,022
Primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença	4,0	2,4 a 6,8	< 0,001	4,1	2,4 a 6,9	< 0,001
Albumina ≥ 3 g/dL e $< 3,5$ g/dL	3,1	1,2 a 8,3	0,022	3,5	1,7 a 7,3	<0,001

6. DISCUSSÃO

Em Manaus, a partir da primeira epidemia observou-se que o dengue no início teve maior incidência nos grupos etários mais elevados, mostrando um padrão de áreas indenes logo após a introdução de um sorotipo²². Esse padrão geralmente se modifica na medida em que se instala o processo de endemização da doença.

Essa modificação foi observada a partir de 2001 por Siqueira Junior e colaboradores (2005)⁸¹, em uma análise realizada no Brasil, no período de 1986 a 2002. Chamam a atenção para um padrão diferente na região amazônica, em que, apesar da maior incidência ser em adultos, já começava apontar um aumento na proporção de formas graves de dengue nos menores de 15 anos e fazem uma advertência aos pediatras para a possibilidade desta realidade no futuro.

Em 2007, identifica-se uma mudança marcante com uma incidência ascendente nos menores de 15 anos, em Manaus-AM⁸⁰. Verificou-se que 47% em 2006 e 57,5% dos casos em 2007 ocorreram em menores de 15 anos. A proporção de casos graves neste grupo etário passou de 4,0% em 2006 para 11,6% em 2007⁷⁰.

Além de Manaus, foi verificado o aumento de forma grave do dengue em menores de 15 anos, em S. Luiz do Maranhão em 2007, Rio de Janeiro em 2008, Mato Grosso, especialmente em Cuiabá e Várzea Grande, em 2009⁶.

Este estudo foi conduzido para identificar os fatores de prognóstico clínicos e laboratoriais associados à gravidade do dengue, em menores de 15 anos, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2007. Para isso, foi organizada uma coorte dos pacientes e após o desfecho, foram separados em dois grupos. O grupo de casos foi formado pelos pacientes que evoluíram para febre hemorrágica do dengue, dengue com complicação e óbitos por dengue. O grupo de controle foi constituída pelos pacientes que apresentaram apenas febre indiferenciada e dengue clássico com ou sem sangramento. Todos os casos e controles foram confirmados laboratorialmente com isolamento viral e/ou sorologia.

Os casos e os controles não foram pareados por sexo, grupo etário e unidade de atendimento, pois sexo e grupo etário foram variáveis testadas como eventuais fatores de mau prognóstico e duas das unidades de atendimento

tornaram-se referência para febre hemorrágica do dengue em menores de 15 anos, na metade do período estudado. Essa mudança impediu o pareamento por unidade de atendimento, pois passaram a atender os casos graves. Assim, o estudo ficou como caso-controle aninhado numa coorte clínica não pareado.

A análise dos resultados obtidos neste estudo permitiu observar algumas alterações que serão discutidas a seguir:

6.1 - CARACTERÍSTICAS DA COORTE ESTUDADA

6.1.1 - Características epidemiológicas

A incidência foi proporcionalmente maior no grupo etário de 5 a 14 anos (Figura 17). Este mesmo resultado foi obtido de uma análise de dados do SINAN no período de 2006 a 2007⁷⁰, e ambos os sexos foram afetados, assim como ocorreu em epidemia da Índia³⁶.

O padrão sazonal, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses do ano, que correspondem ao período mais quente e úmido, típico de clima tropical, ocorreu em 2006, com as maiores frequências nos meses de fevereiro, março e abril. Entretanto, em 2007, observou-se que o maior número de casos ocorreu nos meses de fevereiro, março, junho, julho, novembro e dezembro, havendo uma mudança no perfil da sazonalidade neste ano (Figura 18).

As epidemias de dengue ocorridas em Manaus nos anos de 1998 e 2001, surgiram em bairros que compõem a Zona Sul e nos da Zona Centro Sul e Oeste². Na distribuição espacial dos pacientes da coorte, por zona geográfica de residência e por bairro do município de Manaus neste estudo, encontram-se essas mesmas zonas geográficas com maior acometimento pela doença (Figura 19).

6.1.2 - Características clínicas

Todos os pacientes apresentaram febre com tempo de duração de 2 a 5 dias. Os outros sinais e sintomas mais encontrados na coorte foram exantema com

aparecimento principalmente entre o segundo e quinto dia de doença; o sangramento surgiu principalmente entre o segundo e sexto dia de doença com predominância de petéquias; outros sinais frequentes foram cefaleia, vômito e dor abdominal (Tabela 2).

A alta frequência de exantema encontrada neste estudo também foi encontrada por Campagna e colaboradores¹³, estudando a etiologia do exantema em crianças de uma área endêmica em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, em 2006, onde 77,5% das crianças com dengue confirmado apresentavam exantema. As diferentes formas de exantema descritas neste estudo têm sido encontradas nas últimas epidemias no Recife, no nordeste do Brasil⁹.

Observa-se neste estudo que a procura do atendimento médico concentrou-se entre o segundo e quinto dia de doença (Figura 27). Às vezes, o paciente com dengue chega tardiamente ao atendimento por imaginar que algo simples está acontecendo e tenta resolver em seu próprio domicílio. Este comportamento leva a um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, um atraso no manejo clínico com risco de evoluir ao óbito.

Dentre os antecedentes patológicos, o relato de dengue anterior foi o mais encontrado (Tabela 7).

A hospitalização ocorreu na maioria dos pacientes, sendo mais frequentes naqueles com mais de três dias de doença, permanecendo hospitalizados de 2 a 5 dias (Tabela 8).

A forma clínica de maior ocorrência foi FHD grau II (75,8%) e a de menor ocorrência foi a febre indiferenciada (1,9%). Esta ocorrência pode estar associada ao fato em que a procura pelo atendimento médico ser mais tardiamente, quando outros sinais e sintomas já se fazem presente e no grupo etário menor, a procura mais precoce, onde há uma maior preocupação dos responsáveis.

6.1.3 - Características laboratoriais e de imagem

Nos exames laboratoriais observa-se que as plaquetas com valor igual ou menor que 100.000/mL foram encontradas principalmente a partir do terceiro dia de doença (Figura 29).

Quanto aos linfócitos e neutrófilos observa-se que a partir do segundo dia de doença, há uma ascendência do número de linfócitos e uma diminuição do de neutrófilos (Figura 30).

Uma diversidade de achados em ultra-sonografia de abdome (Tabela 11) foi encontrada neste estudo, em que as principais alterações como espessamento da parede da vesícula e líquido no peritônio são as mesmas descritas por outros autores^{8,10,13}. Thulkar e colaboradores, em estudo realizado em adultos, relata que os achados ultrassonográficos foram os mesmos encontrados em criança, sendo que as anormalidades encontradas nos adultos tinham menos significância clínica⁸⁸.

6.2 - CARACTERÍSTICAS DOS CASOS E CONTROLES

6.2.1 – Características epidemiológicas

Ambos os sexos foram atingidos tanto nos casos como nos controles. As crianças de 5 a 14 anos apresentaram maior frequência da forma grave (casos) e abaixo de 05 anos, uma maior frequência da forma leve do dengue (controles).

Observa-se um maior número no grupo de casos em 2007 e o maior número no grupo de controles em 2006. A procedência dos casos foi principalmente da Zona Sul e dos controles da Zona Oeste de Manaus. O Pronto Socorro da Criança Zona Oeste foi mais procurado pelos casos e o Pronto Socorro da Criança Zona Sul foi mais procurado pelos controles (Tabela 15). Isso aconteceu provavelmente devido ao fato que, esses dois Prontos Socorros passaram a ser referência da forma grave de dengue, por um período. Os pacientes com a forma grave do dengue da Fundação de Medicina Tropical, por sua localização geográfica, eram mais facilmente transferidos para o PSCZO.

6.2.2 - Características clínicas

Do grupo de casos, oito tiveram co-infecção com malária, hepatite A, leptospirose e pneumonia bacteriana. Do grupo de controle, um paciente com dengue clássico teve febre tifoide associada.

A presença de outra doença infecciosa associada ao dengue é uma possibilidade em regiões onde essas doenças são endêmicas, resultando em modificação da apresentação clínica, podendo conduzir a um atraso no diagnóstico do dengue ou da outra doença e agravar o prognóstico¹.

Outros estudos chamam a atenção para dengue e malária por *P. vivax*, na Índia, dengue e pneumonia em Bangkok, Tailândia, dengue e bacteremia em Taiwan¹.

Dos 10 casos que evoluíram para dengue com complicação, cinco apresentaram sangramento com plaquetopenia abaixo de 100.000/mL, dois só com derrame cavitário, um paciente com hemorragia maciça (digestiva e pulmonar) e plaquetopenia acima de 124.000/mL. Este paciente foi a óbito. Outro apresentou manifestações clínicas que não se enquadram nos critérios clínicos do dengue clássico e nem em FHD, segundo as definições do Ministério da Saúde (Figura 33).

Entre os pacientes que evoluíram para FHD, segundo a classificação de gravidade da OMS, identificou-se um predomínio de FHD grau II (75,7%) e letalidade de 3%, bem acima da preconizada pela OMS, que estima abaixo de 1%. Esta letalidade está principalmente ligada ao atraso na procura do atendimento e na falha do diagnóstico, pois destes quatro pacientes, um ficou em casa recebendo medicação inadequada pelo responsável e os outros passaram por várias unidades básicas de saúde, recebendo diagnóstico e tratamentos variados. Quando a piora ficou evidente procuraram o Pronto Socorro da Criança em uma situação clínica de difícil resolução e apesar de todas as medidas realizadas neste PSC, nem sempre foi possível salvar as crianças.

O grupo de casos, a frequência dos sinais de alarme foi maior, sendo de 2 para 1 em relação aos controles (Figura 34). Isso mostra que a utilização destes critérios pode ajudar os médicos a estabelecer prognóstico, pois o ideal é identificar esta possibilidade de gravidade bem antes da instalação da forma grave da doença.

Os pacientes que chegaram entre o quarto e quinto dia foram os pacientes que evoluíram para as formas graves do dengue, com maior frequência (Figura 35). Observa-se ainda que o dia do aparecimento do exantema (Figura 36) e do sangramento (Figura 37), no grupo dos casos ocorreu mais tardiamente. Este grupo teve uma duração da febre e da permanência hospitalar maior (Figura 38) que os pacientes do grupo de controles.

6.2.3 - Características encontradas nos exames laboratoriais e de imagem

Os parâmetros hematológicos dos pacientes dos grupos de casos e de controles em diferentes dias de doença, mostram que houve uma maior porcentagem de pacientes com plaquetas em número igual e menor que 100.000/mL e albumina menor que 3,0g/dL nos pacientes do grupo de casos que realizaram o exame entre o terceiro e quinto dia de doença.

Quanto ao aumento dos linfócitos e a diminuição dos neutrófilos não houve diferença entre os dois grupos (Tabela 17).

Os exames de imagem foram realizados nos pacientes com alguma sintomatologia respiratória e dor abdominal. Apenas os pacientes do grupo de casos apresentaram algum tipo de alteração (Tabela 18 e 19).

Na radiografia de tórax a alteração mais encontrada foi derrame pleural à direita, seguida de bilateral. Não houve derrame pleural à esquerda isoladamente. Na ultrassonografia abdominal total, a principal alteração foi espessamento da parede da vesícula, seguida da presença de líquido no peritônio (ascite), hepatomegalia e esplenomegalia.

A ultrassonografia abdominal pode ser um recurso a mais na diferenciação entre os casos leves e graves do dengue, podendo o espessamento da parede da vesícula, ser critério de internação, monitoramento e identificação de pacientes com maior risco de evoluir para o choque hipovolêmico⁷⁸.

O derrame pleural e ascite são alterações clássicas encontradas nas formas graves do dengue.

6.3 - IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE PROGNÓSTICO

6.3.1 – Análise multivariada

O modelo estatístico desenvolvido a partir das variáveis relevantes encontradas na análise bivariada identificou um conjunto de possíveis fatores de prognóstico associados à gravidade do dengue em menores de 15 anos:

- Dor abdominal em qualquer fase da evolução da doença;
- Primeiro atendimento médico com quatro dias ou mais de doença;
- Prova do laço positiva no primeiro atendimento médico;
- Aparecimento do sangramento com quatro dias ou mais de doença;
- Relato de dengue anterior;
- Dosagem de albumina com valor correspondente ao intervalo entre igual e maior que 3,0g/dL e menor que 3,5g/dL.

A dor abdominal pode estar presente desde a fase febril e faz-se intensa e persiste durante o período que antecede o choque³⁷. Neste estudo, os pacientes que evoluíram para a forma grave (grupo de casos), tiveram sete vezes mais chance de apresentar dor abdominal. Carlos e colaboradores, ao comparar as manifestações clínicas e hematológicas entre febre do dengue e febre hemorrágica do dengue em crianças de Filipinas, encontraram 42,5% de dor abdominal na admissão¹⁴.

A hipoalbuminemia num paciente com dengue representa uma medida indireta do extravasamento capilar, que juntamente com sangramento e plaquetas iguais ou menores que 100.000/mL, define a febre hemorrágica do dengue. No Brasil, em particular no Amazonas, o encerramento de um caso de FHD considera a hipoalbuminemia abaixo de 3,0g/dL⁴². Em Bangkok, Tailândia, considera-se hipoalbuminemia menor que 3,5g/dL como uma evidencia de extravasamento plasmático⁸¹. Este estudo mostra que o critério usado na Tailândia parece mais adequado.

Um dos critérios para o diagnóstico, incluídos na definição de caso da OMS e publicados em protocolos, é a prova do laço. Este critério foi utilizado nos pacientes sem manifestação hemorrágica e os pacientes que evoluíram para a forma grave apresentaram prova do laço positiva cinco vezes mais frequente que os controles.

O aparecimento do sangramento com quatro dias ou mais de doença foi o fator de prognóstico que apresentou maior razão de chance. Isso mostra que quanto mais tarde o aparecimento do sangramento maior o risco de apresentar a forma grave.

Vários trabalhos mostram que o diagnóstico precoce, junto com a intervenção imediata, evita o agravamento e o óbito. Os pacientes que procuraram atendimento com quatro dias ou mais tiveram uma razão de chance 4 vezes maior de evoluir para a forma grave. Quanto ao relato de dengue anterior, a razão de chance foi 4 vezes maior. A teoria de Halstaed sobre a patogenia da doença explica que a infecção sequencial é um fator de risco para a forma grave³⁰.

A hepatomegalia tem sido relacionada à gravidade do dengue e, neste estudo, foi observado esta relação, pois foi encontrada apenas entre os pacientes incluídos no grupo de casos. Apesar desta evidência, este sinal não atingiu um valor estatisticamente significativo ($p=0,05$) para má evolução, provavelmente por ter encontrado um número pequeno de pacientes com hepatomegalia. É um aspecto clínico de maior discussão, sendo relatada como não usual nas Filipinas e representa para outros um sinal comum como na Tailândia. É possível que essa variabilidade seja por características particulares de diferentes regiões do mundo⁸⁹.

Este estudo encontrou parâmetros clínicos e laboratoriais que ajudam a identificar, antecipadamente, as crianças com possibilidade de evoluir para a forma grave do dengue. Pretende-se elaborar um escore usando os coeficientes de regressão logística e cada fator de mau prognóstico receberá um valor. Este escore será validado em vários locais de área endêmica do Brasil, com crianças menores de 15 anos.

Sugere-se que a hipoalbuminemia abaixo de 3,5g/dL seja incluída no fechamento do diagnóstico de febre hemorrágica do dengue; que a prova do laço e a entrega do cartão do paciente com dengue sejam rotina nas salas de acolhimento (preparo ou triagem) das unidades de saúde; que os LACEN sejam equipados para realizarem o isolamento viral e/ou PCR, com intuito de melhor monitorar a circulação viral no País.

7. CONCLUSÕES

7.1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DA COORTE ESTUDADA

- A mediana de idade foi de 8 anos;
- Ambos os sexos foram atingidos;
- Em 2007 foi o ano de maior frequência, principalmente nos meses de fevereiro, março, novembro, abril, junho julho e dezembro;
- Os sinais clínicos mais relevantes foram exantema, sangramento cefaleia vômito e dor abdominal;
- Tipos de exantema encontrado foram morbiliforme, escarlatiniforme, petequiral e atípico;
- A mediana da duração da febre foi de quatro dias;
- A maior procura pelo atendimento médico ocorreu do terceiro ao quinto dia de doença;
- A mediana de permanência hospitalar foi de quatro dias;
- A maior frequência de plaquetopenia ($\leq 100.000/\text{mL}$) e hipoalbuminemia ($< 3,0\text{g/dL}$) ocorreu entre o terceiro e o quinto dia de doença;
- A alteração ultrassonográfica mais encontrada foi espessamento da parede da vesícula;
- As formas clínicas mais encontrada no grupo de casos foi febre hemorrágica grau II e no grupo de controles foi dengue clássico sem sangramento;
- Os sorotipos identificados foram DENV-1, DENV-2 e DENV-3, com predomínio do sorotipo DENV-3.

7.2 - FATORES DE PROGNÓSTICO IDENTIFICADOS

Foram identificados os seguintes fatores de prognóstico associados à gravidade do dengue em menores de 15 anos, no município de Manaus-AM, no período de 2006 a 2007:

- Aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença;
- Dor abdominal de qualquer intensidade e em qualquer fase da doença;
- Prova do laço positiva no primeiro atendimento;
- Primeiro atendimento médico com quatro dias ou mais de doença;
- Relato de dengue anterior;
- Albumina com valores correspondentes ao intervalo igual e maior que 3,0g/dL e menor que 3,5g/dL.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. Dengue and hepatic failure. *Am J Med* 79: 670-674, 1985.
2. Bastos MS. Perfil soropidemiológico do dengue diagnosticado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (1998 - 2001). 2004.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição, Brasília, 2005.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança. 3ª edição, Brasília-DF, 2007.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue no Brasil. Informe Epidemiológico. Brasília-DF, 2009.
6. Brasil. SINAN-NET/CGPNCD/DEVEP/SVS/Ministério da Saúde. 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília, DF, 2009.
8. Brés. Historical review of dengue 1: implications of its introduction in the western hemisphere in 1977. *Dengue in the Caribbean, 1977*. PAHO. 1978.
9. Brito C. Different forms of presentation os exanthema in dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(3): 2007.

10. Brown MG, Huang YY, Marshall JS, King CA, Hoshin DW, Anderson R. Dramatic caspase- dependent apoptosis in antibody-enhanced dengue virus infection of human mast cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 85(1):71-80, 2009.
11. Bruce MG. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *ActaTropica* 96: 2005.
12. Buchy P, Sutee Y, Peeling RW, Hunsperger E. Laboratory tests for the diagnosis of dengue virus infection. Report of the scientific working group on dengue. Working paper 4.4. 74-84, Geneva, 1-5 october 2006.
13. Campagna Dde S, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. *Jornal de pediatria* 82: 354-358, 2006.
14. Carlos CC, Oishi K, Cinco MT, Mapua CA, Inoue S, Cruz DJ, Pancho MA, Tanig CZ, Matias RR, Morita K, Natividad FF, Igarashi A, Nagatake T. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 73: 435-440, 2005.
15. Centers for Disease Control - Dengue Fever. Division of Vector - Borne Infections Diseases. 2004.
16. Corrar LJ, Paulo E, Filho JMD. *Análise Multivariada*. Editora Atlas S.A. São Paulo, 2009.
17. De Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis* 8: 390-398, 2004.
18. Failace R. *Hemograma: manual de interpretação*. 4ªedição. Porto Alegre, 2003.

19. Figueiredo LTM, Owa MA, Carlucci RH, Oliveira L. Estudo sobre diagnóstico laboratorial e sintomas do dengue, durante epidemia ocorrida na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 34(2): 121-130, 1992.
20. Fresh. Philippine hemorrhagic fever: a clinical, laboratory and necropsy study. *J Lab Clin Med* 73(3):451-458: 1969.
21. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*. 11(3): 480-496, 1998.
22. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp* 277: 3-16; discussion 16-22, 71-13, 251-253, 2006.
23. Guzman M, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology* 27(1): 2003.
24. Guzman MG, Kouri G, Martinez E, Bravo J, Riveron R, Soler M, Vazquez S, Morier L. Clinical and serologic study of Cuban children with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Bull Pan Am Health Organ* 21: 270-279, 1987.
25. Guzman MG, Kouri G. Advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 3: 621-627, 1996.
26. Guzman Tirado MG, Kouri Flores G, Bravo Gonzalez JR. [Emergence of dengue hemorrhagic fever in the Americas. Reemergence of dengue]. *Rev Cubana Med Trop* 51: 5-13, 1999.
27. Guzman Tirado MG, Kouri Flores G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2(1): 33-42, 2002.
28. Halstead S. Dengue hemorrhagic fever, a public health problem and a field for research. *Bull Pan Am Health Organ* 58(1): 1-21: 1982.

29. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever in South Viet Nam: report of the 1963 outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 14(5): 819-829: 1965.
30. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 239: 476-481, 1988.
31. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis* 11 Suppl 4: S830-839, 1989.
32. Halstead SB. Dengue hemorrhagic fever: two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Rev Cubana Med Trop* 54(3): 171-179, 2002.
33. Harris E, Perez L, Phares CR, Perez Mde L, Idiaquez W, Rocha J, Cuadra R, Hernandez E, Campos LA, Gonzales A, Amador JJ, Balmaseda A. Fluid intake and decreased risk for hospitalization for dengue fever, Nicaragua. *Emerg Infect Dis* 9: 1003-1006, 2003.
34. Henchal. Sensitivity and specificity of a universal primer set for the rapid diagnosis virus infections by polymerase chain reaction and nucleic acid hybridization. *Am J Trop Med Hyg* 45(4):418-28: 1991.
35. Holmes EC. The evolutionary biology of dengue virus. *Novartis Found Symp* 277:177-87: 2006.
36. Kabilan L, Balasubramanian S, Keshava SM, Thenmozhi V, Sekar G, Tewari SC, Arunachalam N, Rajendran R, Satyanarayana K. Dengue disease spectrum among infants in the 2001 dengue epidemic in Chennai, Tamil Nadu, India. *Journal of clinical microbiology* 41: 3919-3921, 2003.
37. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. *J Med Assoc Thai* 86 Suppl 3: S673-680, 2003.

38. Kay. Dengue Fever. Reappearance in Northern Queensland after 26 years. *Med J Aust* 140: 1984.
39. Kouri G, Guzman M, Bravo J. Dengue Hemorrágico en Cuba. Crónica de una epidemia. *Boletín de la Oficina Panamericana (OSP)* 100(3): 322-329, 1986.
40. Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 821-823, 1987.
41. Kourí P. Dengue Hemorrágico en Cuba: crónica de una epidemia. *Boletín de la Oficina Panamericana (OSP)* 100(3): 1986.
42. Lacerda MVG, Mourão MPG, Tavares AM. Rotinas da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Manaus, 2003, p 2. [Acesso em 02/01/2009]. Disponível em: <http://www.fmt.am.gov.br/manual/dengue.htm>
43. Lago ERL, Torres GE, Acosta JCV. Campaña por la Esperanza. La lucha contra el dengue. Habana, 2002.
44. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang G-J, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Journal of clinical microbiology* 30(3): 545-551, 1992.
45. Leitmeyer. Dengue virus differences that correlate with pathogenesis. *J Virol* 1999.
46. Leong A, Wong K, Leong T, Tan P, Wannakraiot. The pathology of dengue hemorrhagic fever. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 24(4):227-236, 2007.

47. Lima, Figueiredo, Correia, Leite, Rangel, Vido, Oliveira, Owa, Carlucci. Dengue: inquérito sorológico pós epidêmico em zona urbana do Estado de São Paulo (Brasil). Rev. Saúde Pública, 33 (6): 566-574., 1999.
48. Limonata D, Capó V, Torres G, Perez AB, Guzmán MG. Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome . J Clin Virology, 40(1):50-4, 2007
49. Luz ACR. Molestia epidemica que apareceu em Valença em1886. Anais do Primeiro Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. 5ª Sessão em15 de setembro de 1888, segunda parte da ordem do dia. 115-124, 1888.
50. Mariano F. A dengue. Considerações acerca de sua incursão no Rio Grande do Sul, em 1916. Arch Bras Med 8: 272-277, 1917.
51. Martinez E, Guzman MG, Valdes M, Soler M, Kouri G. [Dengue fever and hemorrhagic dengue in infants with a primary infection]. Rev Cubana Med Trop 45: 97-101, 1993.
52. Martínez E. Organización de la atención médica para enfrentar una epidemia de dengue. Rev Cubana Med Trop 61: 2009.
53. Marzochi KBF. Dengue in Brazil. Situation, transmission and control - a proposal for ecological control. Mem Inst Oswaldo Cruz 89: 235-245, 1994.
54. Morens DM, Woodall JP, Lopez-Correa RH. Dengue in American children of the Caribbean. J Pediatr 93: 1049-1051, 1978.
55. Morens DM, Marchette NJ, Chu MC, Halstead SB. Growth of dengue type 2 virus isolates in human peripheral blood leukocytes correlates with severe and mild dengue disease. The American journal of tropical medicine and hygiene 45: 644-651, 1991.

56. Murgue B, Roche C, Chungue E, Deparis X. Prospective study of the duration and magnitude of viraemia in children hospitalised during the 1996-1997 dengue-2 outbreak in French Polynesia. *J Med Virol* 60: 432-438, 2000.
57. Mustafa. Elevate leves of in interleukin-13 and II-18 in patients with dengue hemorrhagic fever. *Immunol Med Microbiol* 30(3): 2001.
58. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 32: 204-213, 2001.
59. Nogueira RMR, Miagostovich MP, Filippis AMB, Pereira MAS, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 96(7): 925-926, 2001.
60. Osanai CH. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 25: 53-54, 1983.
61. PAHO. Dengue in the Americas, 1980-1987. *Epidemiological Bulletin* 10(1): 1989.
62. Pancharoen CT, Usa. Coincections in dengue patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 17(1): 1998.
63. Pedro A. O dengue em Nictheroy. *Brazil-Médico*, ano XXXVII, 1: 173-177, 1923.
64. Pernetta C. *Semiologia Pediátrica*. Editora Guanabara, 5^a edição, Rio de Janeiro, 1990.

65. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 26: 17-23, 2006.
66. Porto CC. *Semiologia Médica*. Editora Guanabara, 4ª edição. Goiânia, 2001.
67. Rego JP. "Esboço histórico das epidemias que tem grassado na cidade do Rio de Janeiro desde 1830 a 1870". *Epidemia de febre rheumatica eruptiva de 1846, 1847 e 1848, regularmente polka*. Diário Oficial do Império do Brasil em dezembro de 1871 e janeiro de 1872, 44-50, 1872.
68. Reis T. A febre Dengue em Curityba. *Gaz Med Bahia* 28: 263-266, 1896.
69. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramirez JL, Upegui GE, Ospina M, Ramirez R. [Prenatal and postnatal effects of dengue infection during pregnancy]. *Biomedica* 23: 416-423, 2003.
70. Rocha LA, Tauil PL. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(1): 2009.
71. Rosa APT, Rosa JFT, Nakauth C, Rosa EST, Hervé JP, Vasconcelos PF. The first laboratory confirmed cases of dengue fever in Brazil: Virus isolation and serological results. Instituto Evandro Chagas. Belém, Pará 1998.
72. Rosen L, Gubler D. The use of mosquitoes to detect and propagate dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg* 23(6): 1153-1160, 1974.
73. Rosen L, Khin MM, U T. Recovery of virus from the liver of children with fatal dengue: reflections on the pathogenesis of the disease and its possible analogy with that of yellow fever. *Res Virol* 140: 351-360, 1989.

74. Rosen L, Drouet MT, Deubel V. Detection of dengue virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection. *Am J Trop Med Hyg* 61: 720-724, 1999.
75. Sarin YK, Singh S, Singh T. Dengue viral infection. *Indian Pediatr* 35: 129-137, 1998.
76. Sistema de Informação de Agravos - SINAN/DEPAM/SEMSA. Secretaria Municipal de Saúde, Manaus, AM.. 2007.
77. Seet RC, Quek AM, Lim EC. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol* 38: 1-6, 2007.
78. Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D, Wulur H. Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: an ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound* 23: 357-362, 1995.
79. Sistema de informação de Agravos de Notificação - SINAN/DEPAM/SEMSA. Secretaria Municipal de Saúde, Manaus, AM, 2008.
80. Singh S, Jat KR, Suri D, Ratho RK. Dengue fever and Kawasaki: a clinical dilemma. *Rheumatology International* 29: 2009.
81. Siqueira JB, Jr., Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch dL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 48-53, 2005.
82. Siripen Kalayanarroj SN. Guidelines. Dengue hemorrhagic fever. Case management. 2004.
83. Stape A, Troster EJ, Kimura HM, Gilio AE, Bousso A, Brito JLBdC. Manual de Normas. Terapia Intensiva Pediátrica. 1998.

84. Strobel M. Fiebre dengue: mise an point. Rev Med Int (Paris) 22(97): 2001.
85. TDR. Meetings: Dengue. TDRnews Novembro de 2008: 2009.
86. Teixeira MG, Barreto mL, Guerra Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. Inf Epidemiol Sus 8(4): 1999.
87. Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto mL. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. Cad Saúde Pública 25 Sup1: 507-518, Rio de Janeiro, 2009.
88. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, Sharma SK, Berry M, Pandey RM. Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. J Clin Ultrasound 28: 34-37, 2000.
89. Torres EM. Dengue. Fiocruz, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2005, p 107.
90. Vasconcelos PF, Rosa EST, Rosa JFST, Freitas RB, Dégallier N, Rodrigues SG, Rosa APAT. Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaina, Tocantins, Brasil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 35(2): 141-148, 1993.
91. World Health Organization. Report of the Steering Committee on Dengue and other Flavivirus Vaccines including Minutes of the Steering Committee Meeting. 2006.
92. World Health Organization. Dengue in the Americas. 2009 [Acesso em 21 de junho de 2009]; Disponível em: www.who.int/topics/dengue
93. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia ND. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva. 12-13, 1997.

94. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia ND. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 1997.

95. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia ND. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue/DHF. Regional Publication SEARO n° 29: 199.

9. ANEXOS

ANEXO 1 - CARTÃO DO PACIENTE COM DENGUE

<p>Procure a Unidade de Saúde mais próxima de sua residência ou a Unidade de Referência indicada em seu cartão caso apareça um ou mais dos seguintes SINAIS DE ALERTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição repentina da febre • Dor muito forte na barriga • Sangramento de nariz, boca ou outros tipos de hemorragias • Tontura quando muda de posição (deita/senta/levanta) • Diminuição do volume da urina • Vômitos frequentes ou com sangue • Dificuldade de respirar • Agitação ou muita sonolência • Suor frio • Pontos ou manchas vermelhas ou roxas na pele <p>Recomendações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tomar muito líquido: água, suco de frutas, soro caseiro, sopas, leite, chá e água de coco. • Permanecer em repouso. • As mulheres com dengue devem continuar a amamentação. <p>Soro caseiro</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Sal de cozinha</td> <td style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black;">_____</td> <td style="width: 30%;">1 colher (café)</td> </tr> <tr> <td>Açúcar</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">_____</td> <td>2 colheres (sopa)</td> </tr> <tr> <td>Água potável</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">_____</td> <td>1 litro</td> </tr> </table> <p>Unidade de Referência</p>	Sal de cozinha	_____	1 colher (café)	Açúcar	_____	2 colheres (sopa)	Água potável	_____	1 litro	 <p>CARTÃO DO USUÁRIO ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL – DENGUE</p> <p>Nome completo: _____</p> <p>Nome da mãe: _____</p> <p>Data de nascimento: ____/____/____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Unidade de Saúde</p> <p>Apresente este cartão sempre que retornar à Unidade de Saúde</p>
Sal de cozinha	_____	1 colher (café)								
Açúcar	_____	2 colheres (sopa)								
Água potável	_____	1 litro								

<p>Data do início dos sintomas ____/____/____</p> <p>Notificação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>1.ª Coleta de Exames</p> <p><input type="checkbox"/> Hematócrito em ____/____ Resultado: _____%</p> <p><input type="checkbox"/> Plaquetas em ____/____ Resultado: _____000 mm³</p> <p><input type="checkbox"/> Sorologia em ____/____ Resultado: _____</p> <p>Controle de Sinais Vitais</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1.º dia</th> <th>2.º dia</th> <th>3.º dia</th> <th>4.º dia</th> <th>5.º dia</th> <th>6.º dia</th> <th>7.º dia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PA mmHg (em pé)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>PA mmHg (deitado)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Temp. Axilar °C</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>		1.º dia	2.º dia	3.º dia	4.º dia	5.º dia	6.º dia	7.º dia	PA mmHg (em pé)								PA mmHg (deitado)								Temp. Axilar °C								<p>2.ª Coleta de Exames</p> <p><input type="checkbox"/> Hematócrito em ____/____ Resultado: _____%</p> <p><input type="checkbox"/> Plaquetas em ____/____ Resultado: _____000 mm³</p> <p><input type="checkbox"/> Sorologia em ____/____ Resultado: _____</p> <p>3.ª Coleta de Exames</p> <p><input type="checkbox"/> Hematócrito em ____/____ Resultado: _____%</p> <p><input type="checkbox"/> Plaquetas em ____/____ Resultado: _____000 mm³</p> <p><input type="checkbox"/> Sorologia em ____/____ Resultado: _____</p> <p>Informações complementares</p>
	1.º dia	2.º dia	3.º dia	4.º dia	5.º dia	6.º dia	7.º dia																										
PA mmHg (em pé)																																	
PA mmHg (deitado)																																	
Temp. Axilar °C																																	

ANEXO 2 – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO CEP/FMT-AM**FMT-AM**

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Aprovação CEP/FMT-AM

Nº: 1758/2006

Processo Nº 2887/2005-FMT-AM

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM), em sessão do dia 16 de janeiro de 2006, **APROVOU** o Projeto de Pesquisa nº 2887/05-FMT-AM, intitulado: **“Fatores de Prognóstico associados à gravidade do dengue em crianças atendidas em Manaus-Am, Brasil”**, apresentado pelo (a) pesquisador(a) Lúcia Alves da Rocha, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Manaus, 16 de janeiro de 2006.

Dr. Luiz Carlos de Lima Ferreira
Coordenador de Ética em Pesquisa
FMT/MT-AM

Obs: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra “c”).

ANEXO 3 – AUTORIZAÇÃO DO SECRETÁRIO DE SAÚDE DO ESTADO DO AMAZONAS.

SUSAM



Secretaria de Estado da Saúde
Secretaria Executiva Adjunta de Atenção Especializada da Capital
Departamento de Ações de Saúde da Capital

MEMO CIRC. 0030/06 SEAC/DECAP Manaus, 23 de fevereiro de 2006.
DO: DEPARTAMENTO DE AÇÕES DE SAÚDE DA CAPITAL
AOS: P.S.C. ZONA SUL, LESTE e OESTE

Senhor (a) Diretor (a),

Ao cumprimentá-lo (a) cordialmente, comunicamos a Vossa Senhoria, que a senhora **LÚCIA ALVES DA ROCHA**, Médica, está autorizada pelo Sr. Secretário de Saúde a realizar uma pesquisa intitulada *“Fatores de Prognósticos Associados à Gravidade de Dengue em Crianças Atendidas em Manaus”*. A mesma fará busca ativa diariamente dos casos de dengue em menores de 14 anos.

Atenciosamente,


SANDRA DE LIMA BRAGA

Diretora do Departamento de Ações de Saúde da Capital

MEMO CIRC. 0030/06 – SEAC/DECAP
COMP 07 – CAPITAL – nf

III – EXAMES SOLICITADOS: Hemograma () Sorologia () Isol Viral () Outros ()

Data da solicitação:/...../..... /...../..... /...../..... /...../.....

IV - RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Nome:		Id:				UH:			
Data									
Hemograma	Leucócitos								
	Hemácias								
	Hemoglobina								
	Hematócrito								
	Plaquetas								
	Basófilos								
	Eosinófilos								
	Bastões								
	Segmentados								
	Linfócitos								
	Monócitos								
Bioquímica	Albumina								
	TGO								
	TGP								
	BI								
	BD								
	Uréia								
	Creatinina								
	Sódio								
	Potássio								
	Cálcio								
	Fósforo								
	Cloro								
	Magnésio								
	Pesq de Plasmodium								
Exames de Imagem	R.X tórax								
	R.X abdome								
	USG Ab.Total								
Imunologia	Sorologia								
	Iso.Viral:								
	• Sangue								
• Tecido									
Outros exames:									

V – ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: Sim () Não ()

Cardiopatia congênita		D.hematológica	
Asma		Doença renal	
Dermatite atópica		Hipertensão arterial	
Epilepsia		Outras	
Diabetes melittus		(especificar abaixo)*	

*

VI - HOSPITALIZAÇÃO: Sim () Não ()

VII - TRATAMENTO

Dias de internação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Soro fisiológico										
Ringer-lactato										
Soro Glicofisiológico										
Plasma										
Exapansor do plasma										
Sangue e derivados										
outros										

VIII - CLASSIFICAÇÃO FINAL

Febre indiferenciada () DCs/manif.hemorrágica () DCC/manif.hemorrágica ()

FHD () Se FHD, classificar em: Grau I () Grau II () Grau III () Grau IV/SCD ()

DCC () Se sim, qual?.....

Co-infecção () Se sim, qual?.....

IX – EVOLUÇÃO

Cura () Alta Hospitalar:/...../.....

Óbito () Data do óbito:/...../.....

X- INFORMAÇÕES ADICIONAIS:.....

.....

.....

Data da Entrevista:/...../.. _____
Pesquisador

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde)

Seu filho está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa intitulada **“Fatores de prognóstico associados à gravidade do dengue em crianças atendidas em Manaus-AM, Brasil”**.

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS:

a) Justificativa

Dengue é uma doença comum em nossa região, causada por um vírus, adquirida através da picada de um inseto e suas manifestações clínicas vão desde formas assintomáticas (sem apresentar sintomas) até formas graves como hemorragias, choque e algumas vezes morte. Na criança, o dengue tem um comportamento diferente do adulto e por isso precisamos estudar detalhadamente todos os seus sinais e sintomas, os fatores que levam algumas pessoas à forma grave da doença e assim termos mais condições de diagnosticar precocemente e intervir no momento certo, oferecendo ao paciente, condições para um completo restabelecimento.

b) Objetivos

- Descrever as manifestações clínicas, laboratoriais, epidemiológicas do dengue em crianças menores de 15 anos.
- Identificar os fatores de prognóstico, isto é, identificar quais os sinais e sintomas que podem predizer a gravidade da doença.

c) Procedimentos

- Todos os pacientes com suspeita de dengue serão submetidos a exames de sangue, sendo coletado 2 a 5 mL de sangue, para realização de hemograma com contagem de plaquetas, dosagem de albumina, transaminases, bilirrubinas, isolamento viral (nos primeiros 5 dias de

doença), sorologia (a partir do sexto dia de doença), por ocasião da internação e durante a evolução, sendo sempre comunicado antes para mãe o motivo da coleta e realizado com sua concordância.

- Raio de tórax
- Raio X simples do abdome
- Ultra-sonografia, e
- Outros exames que se fizerem necessário de acordo com o quadro clínico apresentado durante a evolução da doença, mas sempre comunicado à mãe ou responsável da criança, quando da necessidade de outro exame.
- Será preenchido um questionário onde se perguntará à mãe ou responsável da criança todas as informações necessárias relacionadas à doença atual.
- Seu filho receberá toda assistência médica necessária, independente de está ou não no estudo.

DESCONFORTO, RISCOS E BENEFÍCIOS:

a) Desconforto

A coleta de sangue será realizada da veia periférica, com um pequeno desconforto, causando dor passageira no local da penetração da agulha.

b) Riscos

Não haverá nenhum risco, pois seu filho não será submetido a nenhuma conduta experimental, os riscos mínimos possíveis são os inerentes a qualquer patologia quando de uma permanência hospitalar prolongada, como uma infecção hospitalar, tornando-se raro neste estudo, pois o paciente terá um tempo de permanência hospitalar curto, de 3 a 10 dias no máximo. A não ser em alguns casos grave, que exige um tempo maior de internação.

c) Benefícios

Os exames realizados ajudarão no esclarecimento do diagnóstico e conseqüentemente na conduta terapêutica.

O benefício deste estudo é poder ajudar os médicos a fazer um diagnóstico precoce (cedo) do dengue na criança e assim poder tratar o paciente com mais rapidez, evitando complicações.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Todos os participantes desse estudo, independente de se encontrarem no grupo de casos ou de controles, serão atendidos e acompanhados pelos médicos plantonistas de cada serviço e pelo pesquisador durante sua permanência na Unidade Hospitalar, recebendo todo tratamento necessário ao restabelecimento do seu filho.

Caso seu filho apresente algum problema em seus exames clínicos e complementares que necessite de um tratamento especializado, ele (seu filho), será acompanhado e encaminhado para tratamento adequado, recebendo um tratamento integral ao tipo de doença.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade. Seu filho receberá igual atenção independente de você aceitar ou não em participar do estudo.

O pesquisador juntamente com o médico plantonista do serviço irá tratar da identidade de seu filho com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames clínicos e complementares, bem como o resultado da pesquisa, serão enviados para você e permanecerão confidenciais. O nome de seu filho ou o material que indique participação dele não será liberado sem a sua permissão. Seu filho não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no prontuário do paciente e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DO (A) RESPONSÁVEL PELO (A) PARTICIPANTE:

Eu, _____, pai, mãe ou responsável pela criança de nome _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e mudar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei localizar a Dra. Lúcia Alves da Rocha, em seu endereço residencial, sito a Av. Djalma Batista, 3000, Cond. Amazonas Flat, Torre Sul, Apt. 103. CEP 69050-010, Fone (92) 3634-8678, em seu consultório médico, na Av Tefé, 15, Raiz, CEP 69045-000, telefone (92) 3663-1110 e direto na Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus, na Rua Recife, em frente ao DETRAN, telefone (92) 3642-6131, de segunda à sexta-feira, no horário de 13 às 17 horas ou ainda em seu celular (92) 9132-4778. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

	Nome da criança	Data
Nome	Assinatura do pai, mãe ou responsável	Data
Nome	Assinatura do pesquisador	Data

APÊNDICE 3 – MATRIZ DE CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS PESQUISADAS COMO POSSÍVEIS FATORES DE PROGNÓSTICO ASSOCIADOS À GRAVIDADE DO DENGUE EM MENORES DE 15 ANOS.

```

-----
log: E:\Documentos\PASTA_BD\Stata\TextoResultado.log
log type: text
opened on: 8 Sep 2009, 11:01:21
.
.
. *****
.
. pwcorr dorabdominalREC dormembinfREC DabdMinf hepatomegdolor1REC
vomitoREC dfebre3REC diasosangr3REC dsoexant3REC provalacoREC2 plmeno
> r150 alb1menoremaior leucol3REC hematmaior38 sexoREC idade3REC
dengueanteriorREC ddoença3REC coinfeccaoREC, sig obs
-----
| dorabd~C dormem~C DabdMinf hepato~C vomito~C dfe~3REC diasos~C
-----
dorabdomin~C | 1.0000
|
| 322
dormembinf~C | 0.0119 1.0000
| 0.8320
| 322 322
DabdMinf | 0.2287 0.5505 1.0000
| 0.0000 0.0000
| 322 322 322
hepatomegd~C | 0.2690 -0.0678 -0.0373 1.0000
| 0.0000 0.2249 0.5045
| 322 322 322 322
vomitoREC | 0.3743 0.0588 0.1581 0.1749 1.0000
| 0.0000 0.2929 0.0045 0.0016
| 322 322 322 322 322
dfebre3REC | 0.1595 -0.0432 0.0965 0.0753 0.1649 1.0000
| 0.0041 0.4396 0.0838 0.1776 0.0030
| 322 322 322 322 322 322
diasosangr~C | 0.3399 -0.0154 0.0987 0.1773 0.2771 0.4426 1.0000
| 0.0000 0.7838 0.0771 0.0014 0.0000 0.0000
| 322 322 322 322 322 322 322
dsoexant3REC | -0.0161 -0.0691 -0.0776 -0.0149 0.0410 0.2879 0.1939
| 0.7733 0.2166 0.1649 0.7901 0.4639 0.0000 0.0005
| 322 322 322 322 322 322 322
provalacoR~2 | 0.1586 0.0223 0.1147 0.1141 0.0327 0.1356 0.2981
| 0.0043 0.6895 0.0397 0.0408 0.5589 0.0149 0.0000
| 322 322 322 322 322 322 322
plmenor150 | -0.0271 -0.0189 0.0582 -0.0270 -0.0912 0.0379 -0.0215
| 0.6282 0.7358 0.2977 0.6288 0.1025 0.4977 0.7006
| 322 322 322 322 322 322 322
alb1menore~r | 0.1584 0.0443 0.1347 0.1020 -0.0076 0.0019 0.1901
| 0.0044 0.4286 0.0156 0.0675 0.8923 0.9735 0.0006
| 322 322 322 322 322 322 322

```



```

dengueante-C | -0.0397  0.1021 -0.0694 -0.0016 -0.0768 -0.0619  0.0459
              |  0.4775  0.0674  0.2142  0.9772  0.1690  0.2682  0.4121
              |    322    322    322    322    322    322    322

ddoença3REC  |  0.3939  0.1248  0.0061  0.0972  0.0754 -0.0595  0.1411
              |  0.0000  0.0251  0.9127  0.0817  0.1770  0.2868  0.0113
              |    322    322    322    322    322    322    322

coinfeccao~C | -0.1377  0.1380 -0.0138  0.1048  0.0238 -0.0054  0.0482
              |  0.0134  0.0132  0.8055  0.0603  0.6701  0.9226  0.3891
              |    322    322    322    322    322    322    322

-----|-----
              | idade3~C dengue~C ddoenç~C coinfe~C
-----|-----
idade3REC    |  1.0000
              |    322

dengueante~C |  0.1413  1.0000
              |  0.0111
              |    322    322

ddoença3REC  |  0.0776  0.1146  1.0000
              |  0.1647  0.0399
              |    322    322    322

coinfeccao~C | -0.0216  0.0479  0.0899  1.0000
              |  0.6996  0.3913  0.1075
              |    322    322    322    322

end of do-file

. exit, clear

```

Dicionário das variáveis

Nº	Variáveis pesquisadas como fatores de prognóstico associados a gravidade do dengue em < 15 anos	
	Código	Significado
1.	dorabdominalREC	Dor abdominal de qualquer intensidade e em qualquer fase da doença.
2.	dormembinfREC	Dor nos membros inferiores
3.	DabdMinf	Dor abdominal concomitante com dor nos membros inferiores
4.	hepatomegdolor1REC	Hepatomegalia
5.	vomitoREC	Vômito em qualquer fase da doença
6.	dfebre3REC	Duração da febre por 4 dias ou mais de doença
7.	diasosangr3REC	Aparecimento do sangramento com 4 dias ou mais de doença
8.	dsoexant3REC	Aparecimento do exantema com 3 dias ou mais de doença
9.	provalacoREC2	Prova do laço positiva no primeiro atendimento
10.	p1menor150	Plaquetas com valores correspondentes ao intervalo acima de 100.000/mL e menor que 150.000/mL
11.	alb1menoremaior	Albumina com valores correspondentes ao intervalo igual e maior que 3,0g/dL e menor que 3,5g/dL
12.	leuco13REC	Leucócitos menor que 5.000/mL
13.	hematmaior38	Hematócrito maior que 38%
14.	sexoREC	Sexo masculino
15.	idade3REC	Igual ou maior que 5 anos
16.	dengueanteriorREC	Relato de dengue anterior
17.	ddoença3REC	Primeiro atendimento com 4 dias ou mais de doença
18.	coinfeccaoREC	Presença de co-infecção