

CLAUDETE TELES RIBEIRO

**Estudo das Causas de Internação
por Dengue no Hospital
Universitário João de Barros Barreto,
Período de 1997 - 2001
Belém - Pará.**

098115

**Belém
2004**

CLAUDETE TELES RIBEIRO

**ESTUDO DAS CAUSAS DE INTERNAÇÃO POR DENGUE NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO,
PERÍODO DE 1997-2001
BELÉM-PARÁ.**

614.571098115
R4842
DIS

**BELÉM
2004**

CLAUDETE TELES RIBEIRO

**ESTUDO DAS CAUSAS DE INTERNAÇÃO POR DENGUE NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO,
PERÍODO DE 1997-2001.
BELÉM-PARÁ**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA), como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais; Área de Concentração: Patologia das Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos.

614.571098315
R 484 e
D15

**BELÉM
2004**

Ribeiro, Claudete Teles

Estudo das causas de internação por dengue no Hospital
Universitário João de Barros Barreto, período de 1997-2001 Belém-
Pará/Claudete Teles Ribeiro. Belém, 2004.

123 fls.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Doenças
Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal
do Pará (UFPA).

1. DENGUE – Quadro Clínico. 2. HOSPITALIZAÇÃO –
HUJBB. 3. DOENÇAS TROPICAIS. I. Prof. Dr. Pedro Fernando da
Costa Vasconcelos (Orientador). II. Título.

CDD.: 625.2

CLAUDETE TELES RIBEIRO

**ESTUDO DAS CAUSAS DE INTERNAÇÃO POR DENGUE NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO,
PERÍODO DE 1997-2001.
BELÉM-PARÁ**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Fernando Costa Vasconcelos (Orientador)
(IEC)

Prof.^a Dr.^a Rita Catarina Medeiros de Souza (Titular)
(NMT/UFPA)

Prof. Dr. José Luís Fernandes Vieira (Titular)
(NMT/UFPA)

Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa (Titular)
(SSS/UFPA)

Profa. Dra. Edna Aoba Yassui Ishikawa (Suplente)
(NMT/UFPA)

Julgado em ___ / ___ / ____.

**BELÉM
2004**

A DEUS, pela motivação ao desafio;

À FAMÍLIA pela compreensão;

Ao meu filho GIORDANO, pela paciência;

Aos AMIGOS, pela força;

Aos COLEGAS e PROFESSORES, pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos, orientador deste estudo, pela paciência, compreensão, confiança e profissionalismo, com o qual me conduziu no decorrer deste trabalho.

Aos professores (as) e funcionários do Núcleo de Medicina Tropical, pela gentileza de nos atender no período de 2001-2004.

À Universidade Federal do Pará (UFPA), ao Núcleo de Medicina Tropical e ao Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), pela oportunidade e contribuição para desenvolvimento deste estudo.

Aos colegas, pela amizade, especialmente a Mauro Ismaelino, por sua generosidade, solidariedade e sensibilidade, pela disposição em discutir e transmitir conhecimento através de sugestões e críticas.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para o feliz encerramento de nossas atividades.

“O amor, o trabalho e o conhecimento são as fontes de nossa vida, deveriam também governá-las”

REICH, Wilhelm

RESUMO

Avaliou-se a causa de internação por dengue no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de 1997-2001, através de um estudo retrospectivo, descritivo e comparativo no qual, foram investigadas entre outras variáveis, o quadro de sinais e sintomas apresentados pelos pacientes ao internar. Utilizou-se como fonte de dados os registros em prontuários de 144 casos internados com suspeita de febre do dengue. Os resultados demonstraram que 137 (95,1%), 117 (81,2%), 93 (64,4%) e 67 (46,5%) dos casos estudados apresentaram como sintoma clássico da doença a febre, cefaléia, mialgia e artralgia, respectivamente. Finalmente, observou-se que a internação por dengue poderia ter sido evitada e os pacientes tratados a nível ambulatorial. Nenhum caso de febre hemorrágica foi observado. Não obstante, a tendência observada é de diminuição do número de internação e do tempo médio de permanência hospitalar por dengue clássica.

Palavras-chaves: Dengue, Quadro Clínico, Hospitalização, Belém.

ABSTRACT

It was evaluated the causes of admission for dengue fever in the Hospital Universitário Joao Barros Barreto in the period of 1997-2001, by means of a retrospective, descriptive and comparative study, in which, among several variable that had been considered, the signals and symptoms presented for the patients when admitting were investigated. It was analyzed the registers in handbooks of 144 cases interned with suspicion of dengue fever. The results demonstrated that the most prevalent symptoms and signs presented were fever, headache, myalgia and arthralgia, that were described among 137 (95%), 117 (81.2%), 93 (64.4%) and 67 (46.5%) patients, respectively. It was observed that internment by dengue fever could be avoided, since patients could be treated at ambulatory level, since no dengue hemorrhagic fever cases were observed. Nonetheless, the trend observed in this study is for a reduction in the number of patients hospitalized as well as in the time in days of hospitalization.

Key-words: Dengue, Clinical Picture, Hospitalization, Belém.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DEN	Dengue
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
SCD	Síndrome do Choque do Dengue
RNA	Ácido Ribonucleico
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
AC	Anticorpos
IFI	Imunofluorescência Indireta
IH	Inibição da Hemaglutinação
TN	Teste de Neutralização
TI	Teste Imunoenzimático
RT – PCR	Reação em Cadeia de Polimerase com Transcrição Reversa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
PNCD	Plano Nacional de Controle do Dengue
OPS	Organização Pan-Americana de Saúde
PEAa	Programa de Erradicação do <i>Aedes aegypti</i>
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
SUS	Sistema Único de Saúde
LOS	Lei Orgânica de Saúde
DIP	Doenças Infecto-Parasitárias
MEC	Ministério da Educação e Cultura

SUMÁRIO

CAPITULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A FEBRE DO DENGUE	23
1.2	HISTÓRICO	24
1.3	EPIDEMIOLOGIA	27
1.3.1	No Brasil	27
1.3.2	No Estado do Pará	31
1.4	VIROLOGIA	32
1.5	CICLO BIOLÓGICO DO VÍRUS DENGUE NA NATUREZA	33
1.5.1	Vetores Potenciais	36
1.5.2	Ciclos de Transmissão	37
1.5.3	Hospedeiro	38
1.6	PATOGENIA	39
1.6.1	Patogênese	39
1.6.2	Patologia	44
1.7	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	47
1.7.1	Febre Clássica do Dengue	48
1.7.2	Febre Hemorrágica do Dengue	50
1.7.3	Síndrome do Choque por Dengue	56
1.8	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	57
1.8.1	Isolamento Viral	57
1.8.2	Sorologia	58
1.8.3	Detecção de Antígenos e Genoma Viral	62
1.9	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	64
1.9.1	Principais Doenças Infecciosas	64
1.9.2	Quadros não Infecciosos	65
1.10	TRATAMENTO.....	65
1.10.1	Tratamento Inespecífico	65
1.10.2	Indicações de Internamento	69
1.11	PREVENÇÃO E CONTROLE	70
1.11.1	Vacinação	70

1.11.2	Outras Medidas Preventivas	71
1.11.3	Estratégias de Controle	74
CAPITULO 2 - OBJETIVOS		
2.1	GERAL	79
2.2	ESPECÍFICOS	79
CAPITULO 3 - CASUÍSTICA E MÉTODO		
3.1	CASUÍSTICA.....	80
3.2	MÉTODO.....	80
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	81
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	81
3.5	CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	81
3.6	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	82
3.6.1	Variáveis Dependentes.....	82
3.6.2	Variáveis Independentes.....	82
3.6.3	Análise Estatística.....	83
3.6.4	Aspéctos Éticos.....	83
CAPITULO 4 - RESULTADOS		84
CAPITULO 5 - DISCUSSÃO		91
CAPITULO 6 - CONCLUSÕES		99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		100
ANEXOS	ANEXOS A – FORMULÁRIO	120
	ANEXOS B – FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO	121
	ANEXOS C – TERMO DE APROVAÇÃO	122

CAPITULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A FEBRE DO DENGUE

O dengue (DEN) é uma doença transmitida por artrópodes, sendo a mais importante das *Arboviroses*, cuja transmissão ocorre pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes*. Tem como agente um *Arbovírus* do gênero *Flavivírus* da família *Flaviviridae*, do qual existem quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. É, caracteristicamente, uma enfermidade de áreas tropicais e subtropicais, onde condições ambientais favorecem o desenvolvimento dos vetores. Várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* podem servir como transmissor do vírus dengue. Hoje, no Brasil, podemos destacar duas espécies “instaladas”: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (FNS, 2001).

O dengue, constitui um dos maiores problemas da Saúde Pública, esta pandemia teve início há 50 anos, com a expansão e a distribuição geográfica dos mosquitos vetores e das variações de sorotipos do vírus (FNS, 2001).

No Brasil, o dengue tornou-se endêmico nas regiões Sudeste/Nordeste, no final da década de 80, ocasionando epidemias em várias cidades. Na década de 90, a doença tornou-se endêmica também nas regiões Centro-Oeste e Norte, refletindo a disseminação do *Aedes aegypti* pelo país, principalmente, a partir de 1994. Após a introdução do sorotipo DEN-2 do vírus em 1990, foram

registrados os primeiros casos de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD), alertando para a possível ocorrência de epidemias com casos mais graves da doença (FNS, 2001).

1.2 HISTÓRICO

A origem do vírus dengue foi motivo de discussão por alguns autores (HIRSCH, 1883; *apud* GUBLER, 1997a; SMITH, 1956; EHRENKRANZ, *et al.*, 1971), e por fim, atribuído a origem africana que com o comércio de escravos o vírus teria se distribuído pelo mundo. Recentemente outros autores têm proposto que o vírus teria se originado na península Malay, na Malásia, a partir de um ciclo silvestre em “floresta”, envolvendo primatas não-humanos e mosquitos de copas de árvores, à semelhança do que ocorre com outros *Flavivírus*, como a febre amarela (RUDNICK & LIM, 1986; HALSTEAD, 1992).

A evolução dos seus sorotipos, deu-se primeiramente como vírus de mosquitos antes de se tornarem patógenos adaptados para seres humanos. Há registro da existência de ciclos silvestres de dengue no Sudeste Asiático e na África, envolvendo diversos gêneros de primatas não-humanos e pelo menos três subgêneros de mosquitos: *Stegomyia*, *Finlaya* e *Diceromyia* do gênero *Aedes* (GUBLER, 1989; GUBLER, 1997a, b).

A palavra “dengue” parece derivar do termo “*Ki denga pepo*” (súbito tremor de cãibra causado por espírito mal) do dialeto *Swahili* da região do Caribe, e usado para caracterizar uma epidemia de enfermidade febril que ocorreu naquela região, no século XVIII. Outros termos foram usados para caracterizar o dengue, o mais conhecido deles foi *Breakbone fever* ou “febre quebra ossos”, durante a epidemia que ocorreu na Filadélfia (EUA) em 1779-80. Outros termos também utilizados foram: *Knokkelkoorts* em Jacarta no ano de 1779 (HALSTEAD, 1980); *Coup de Barre* nas Índias em 1784-86; “dengue” na Espanha em 1801; *Ki Dinga Pepo Denga* em Zanzibar no leste da África em 1823 e *Polka Fever* ou “febre polaca” no Brasil. A febre do dengue é uma entidade clínica conhecida desde o século XVIII e, possivelmente, o termo *Water Poison* cunhado na China em 992, reporta-se às epidemias de dengue (GUBLER, 1997a).

No Brasil, os registros mais antigos sobre a febre do dengue reportam as epidemias ocorridas no Rio de Janeiro, Bahia e Pernambuco em 1846 e no Paraná em 1890 (REIS, 1896). No início, deste século foram descritas epidemias em São Paulo (Capital), Santamaria no Rio Grande do Sul (MARIANO, 1917) e Niterói no Rio de Janeiro (PEDRO, 1923; MARZOCHI, 1994).

Ainda que, o reconhecimento clínico date do século XVIII e a natureza viral da infecção (devido o agente ser filtrável) tivesse sido definida em 1906 (VASCONCELOS, 1999) pelos trabalhos de Asburn & Craig (a primeira após a febre amarela), e embora tivessem a suspeita de tratar-se de doença transmitida

por mosquito, a confirmação etiológica da enfermidade do dengue (clássico ou febre clássica do dengue), só foi obtida após o isolamento efetuado por Sabin em 1944 do sorotipo DEN-1, amostra Hawaii, e DEN-2, amostras New Guinéa B, C e D (SABIN, 1952; KARABATSOS, 1985; HENCHAL & PUTNAK, 1990).

O vírus dengue sofreu adaptação a partir de experiências laboratoriais com camundongos albinos SWISS. Essa experiência foi realizada simultânea e independentemente pelos estudos de Kimura & Hotta (Japão) e Sabin & Schlesinger (EUA), nas adaptações em camundongos de amostras de DEN-1, isolados no Japão e da amostra Hawaii, em New Guinéa (KIMURA & HOTTA, 1944; 1952; SABIN & SCHLESINGER, 1945).

Esses estudos concluíram que as amostras adaptadas em camundongos tornaram sem efeito o desenvolvimento de infecção em humanos. Com esses trabalhos inaugurou-se uma nova era nos estudos do dengue, pelo impulso dado às pesquisas laboratoriais (HENCHAL & PUTNAK, 1990). Tal fato, permitiu que uma maior quantidade de antígenos fossem preparados, assim como, permitiu também a utilização de camundongos nas provas de proteção, uma vez que, naquele momento era a principal técnica utilizada na confirmação laboratorial das infecções virais (HENCHAL & PUTNAK, 1990; GUBLER, 1997a).

Após essa fase, foram obtidas amostras virais adaptadas de outros sorotipos em camundongos. Desta forma, Meiklejohn, *et al.* (1952) obtiveram o

DEN-1 em camundongos; continuando os estudos de Schelsinger & Frankel (1952) com o DEN-2 (amostra New Guinea B) e de Hammon, *et al.*, (1960) com os sorotipos DEN-3 e DEN-4 isolados das primeiras epidemias de dengue hemorrágica nas Filipinas e Tailândia.

O desenvolvimento tecnológico facilitou e simplificou o diagnóstico laboratorial, através do isolamento de milhares de cepas virais a cada ano no mundo, utilizando-se para o cultivo especialmente as células de clone C₆/36, originado de larvas de mosquito *Aedes albopictus* (IGARASHI, 1978).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

1.3.1 No Brasil

Atualmente, o dengue é considerada a mais importante e difundida doença viral transmitida por vetor no mundo. Estima-se que cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas de risco, constituídas na grande maioria por países tropicais e subtropicais em desenvolvimento, convivendo com precárias condições sanitárias, econômicas e médico-sociais (MARZOCHI, 1994; GUBLER, 1997b). Os sorotipos do vírus dengue encontram-se distribuídos

amplamente em quatro, dos cinco continentes, exceção da Europa, onde causam epidemias ou se mantêm sob a forma endemo-epidêmica (GUBLER, 1997b).

No Brasil, a ocorrência do dengue no período contemporâneo, data de 1982, com a epidemia de febre do dengue em Boa Vista (RR), causada pelos sorotipos DEN-1 e DEN-4 (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1982). Naquele momento, um inquérito familiar soro-epidemiológico, estimou a ocorrência de 12.000 infecções, o que representou 22,6% da população de Boa Vista (OSANAI, *et al.*, 1983).

Anterior a essa epidemia em Boa Vista, existem referências mais remotas de outras do mesmo tipo que ocorreram no início do século XX, em São Paulo, em diversas cidades do Rio Grande do Sul, em 1916 (MARIANO, 1917), em Niterói no ano de 1922 (PEDRO, 1923), como também, anteriormente, no século XIX no Rio de Janeiro entre 1846 a 1848 e em 1889 (REGO, 1872; LUZ, 1889 *apud* CUNHA, 1993), e em Curitiba entre 1890 e 1891 (REIS, 1896).

Após o episódio de Boa Vista no ano de 1982, o dengue voltou a ocorrer somente em 1986, no Estado do Rio de Janeiro (SCHATZMAYR, *et al.*, 1986), onde uma grande epidemia de febre do dengue foi causada pelo DEN-1. Inquérito sorológico em escolares do Rio de Janeiro, realizado em 1987, estimou que nos dois primeiros anos de epidemia ocorreram mais de um milhão de infecções (FIGUEIREDO, *et al.*, 1990).

Ainda em 1986, foram reportadas epidemias em Alagoas e no Ceará. Nos anos 80, o dengue disseminou-se rapidamente para os estados de Minas Gerais (Triângulo Mineiro), São Paulo (região de Ribeirão Preto) e Mato Grosso do Sul (MS, 1990; FIGUEIREDO, *et al.*, 1992; 1995). Depois foram reportados surtos epidêmicos em Goiás e Mato Grosso, seguido de Pernambuco e outros estados do Nordeste (MS, 1990).

Na década de 90, os estados do Maranhão, Sergipe, Piauí, Paraíba, Rio Grande do Norte e Bahia, foram acometidos com epidemias explosivas. Todas causadas pelo sorotipo DEN-1 (MS, 1990).

A partir de 1990, quando o DEN-2 foi isolado pela primeira vez no país na cidade do Rio de Janeiro (NOGUEIRA *et al.*, 1990; 1999), epidemias causadas por esse sorotipo ou em combinação com o DEN-1, foram reportadas em diversos estados brasileiros, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste (FNS, 1998).

Na região Sul, epidemias de febre do dengue foram reportadas em vários municípios do Paraná, causadas pelo sorotipo DEN-1. Atualmente nos demais estados da região, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, somente casos importados têm sido notificados, mas em ambos os Estados, os municípios infestados com o vetor, têm sido encontrados (FNS, 1998).

Mais recentemente, epidemias de febre do dengue com ocorrência de casos de Febre Hemorrágica do Dengue e Síndrome do Choque do Dengue (FHD/SCD) foram registradas em Niterói, Estado do Rio de Janeiro (ZAGNE, *et al.*, 1994; NOGUEIRA *et al.*, 1999) Fortaleza no Estado do Ceará (VASCONCELOS, *et al.*, 1995) e Recife, no Estado de Pernambuco (FNS, 1998).

Nesses episódios, os casos hemorrágicos, ao contrário dos observados no Sudeste Asiático, em Cuba e Venezuela, foram predominantes em adultos jovens (ZAGNE, *et al.*, 1994; VASCONCELOS, *et al.*, 1995; FNS, 1998). Não são claros os motivos que têm poupado o Brasil de FHD, misteriosas também, e bastante controversas, são as ocorrências de casos de FHD/SCD em adultos jovens e não crianças (FNS, 1998).

Sabe-se que nas Américas circulam um grupo genotípico do DEN-1 e dois do DEN-2 (RICO-HESSE, 1990). E ainda se desconhece a significância clínica da infecção causada por esses genótipos no homem (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997a).

Estudos biomoleculares de diversas amostras de DEN-2, isolados na América, revelaram a associação entre o aparecimento de FHD/SCD a circulação de dois distintos genótipos de DEN-2 (RICO-HESSE, 1990; RICO-HESSE, *et al.*, 1997). Análises filogenéticas sugerem que estes genótipos são originários do sudeste da Ásia e são responsáveis pelo deslocamento ou

substituição do genótipo nativo americano, em pelo menos quatro países, que são: o Brasil, a Colômbia, o México e a Venezuela (RICO-HESSE *et al.*, 1997). Porém, estudos mais detalhados de biologia molecular e da filogenia dos isolados de DEN-2 nos países mencionados poderão elucidar a dinâmica da população do vírus em condições de hiperendemicidade (RICO-HESSE, *et al.*, 1997).

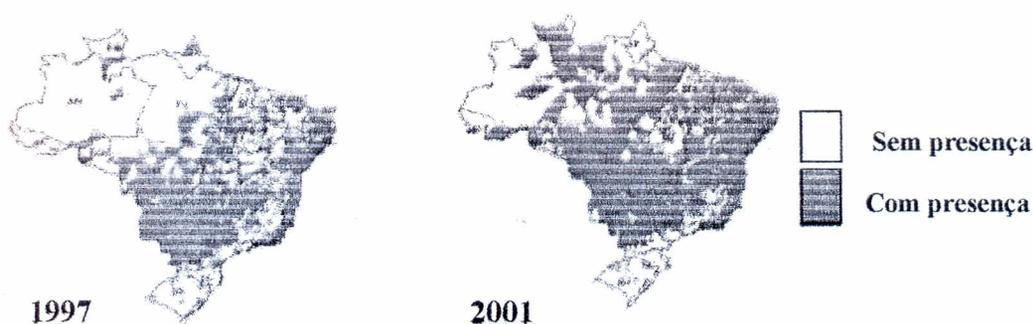
Autores ressaltam que o quadro epidemiológico da doença no Brasil tem se agravado nos últimos anos com a co-circulação de mais de um sorotipo e emergência de formas clínicas graves (PIRES NETO, *et al.*, 2002).

1.3.2 No Estado do Pará

Na região Norte, após a epidemia de 1982, em Roraima, o dengue foi reportado em 1991 no Estado de Tocantins (TO), sob forma de uma epidemia de febre do dengue causada pelo sorotipo DEN-2. Neste episódio, o fato mais relevante foi a primeira ocorrência de interiorização desse sorotipo (DEN-2), mostrando a rapidez de dispersão do vírus (VASCONCELOS, *et al.*, 1993).

Em seguida, em 1995, ocorreram dois surtos pequenos de febre do dengue por DEN-1 em Redenção e Rondon do Pará, no Estado do Pará. A partir de outubro de 1996, as epidemias se estenderam à cidade de Belém e vários municípios deste Estado, com transmissão ininterrupta da febre do dengue

causada pelo sorotipo DEN-1 e desde outubro de 1997, também pelo DEN-2 (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 2000). No primeiro semestre de 1998, o sorotipo DEN-1 chegou ao Estado do Amazonas, causando epidemia de febre do dengue em Manaus (FNS, 1998). Apenas os Estados do Acre e Amapá, não apresentaram casos autóctones, mas, encontram-se infestados pelo mosquito *Aedes aegypti* (FNS, 1998).



2.780 Municípios *cl* presença de *A.aegypti* 3.529 Municípios *cl* presença de *A.aegypti*

Figura 1 - Municípios com presença de *Aedes aegypti*, Brasil, 1997 e 2001
Fonte: SES/FUNASA.

1.4 VIROLOGIA

O vírus dengue pertence ao Grupo B dos *Arbovirus*, família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* (WESTAWAY, *et al.*, 1985), compreende quatro sorotipos imunologicamente distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Após o período de incubação, que dura de 4 a 6 dias, o vírus está presente no sangue dos pacientes (fase aguda). A infecção no homem por esses sorotipos, produz imunidade permanente contra reinfecção pelo sorotipo causador e apenas imunidade temporária contra os outros.

O genoma viral consiste de Acido Ribonucleico (RNA) de fita simples, polaridade positiva, não segmentado; as partículas virais apresentam 50 a 55nm de diâmetro e são constituídas de um core de ribonucleoproteínas e um envelope de lipoproteínas. As proteínas do vírus compreendem três estruturais e sete não estruturais (CHAMBERS, *et al.*, 1990).

O vírus dengue se replica em vários tipos de culturas celulares de vertebrados e invertebrados, dentre os primeiros temos: LLC-MK2, VERO, BHK-21, He La, entre outros; o cultivo de mosquitos mais empregados são os AP61, C6/36 e TRA-284, derivados de *Aedes pseudoscutellares*, *Aedes albopictus* e *amboinenses*, respectivamente.

Os sorotipos apresentam antígenos hemaglutinantes localizados no envelope viral que aglutinam hemácias de ganso (*Anser cinereus*) e outros animais.

1.5 CICLO BIOLÓGICO DO VÍRUS DENGUE NA NATUREZA

No mecanismo de transmissão do dengue vários fatores influenciam e interagem favorecendo a replicação dos vírus nos mosquitos que, geralmente, desempenham papel importante na manutenção do vírus em natureza (VASCONCELOS, 1999).

Basicamente, a transmissão obedece a elos indispensáveis na cadeia epidemiológica da doença, sendo eles: o vírus, o transmissor e o indivíduo suscetível. Essa interação, associada a fatores externos naturais ou ambientais e artificiais, culmina na presença do vírus, inicialmente pela forma epidêmica e posteriormente endêmica (KUNO, 1995; 1997; GUBLER, 1997a).

Os sorotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 são transmitidos no ambiente urbano, de homem a homem, mediante a picada do mosquito *Aedes aegypti* fêmea, que se encontra perfeitamente adaptado ao meio urbano (GUBLER, 1997a).

Outras espécies de *Aedes*, especialmente o *Aedes albopictus*, atuam como vetores secundários, sendo encontrados no Sudeste Asiático, Brasil, EUA, México e diversos outros países do hemisfério americano (KUNO, 1995; RHODAIN & ROSEN, 1997).

Nas Américas há elevados índices de infestação do *Aedes aegypti*, além do risco de epidemias de dengue estar associado à reurbanização da febre amarela, *arbovirose*, também transmitida em seu ciclo urbano por este mosquito (MONDET, *et al.*, 1996; PINHEIRO & NELSON, 1997; PRATA, *et al.*, 1997; VASCONCELOS, *et al.*, 1997).

O *Aedes albopictus*, é um eficiente transmissor do vírus dengue e de outros *arbovírus* no sudeste asiático e na África, sendo encontrado no Brasil

(DÉGALLIER, *et al.*, 1996) e outros países das Américas (GUBLER, 1997_b; KUNO, 1995; 1997). A presença desta espécie, futuramente, pode significar a possibilidade do estabelecimento de ciclos silvestres do dengue no Brasil (GUBLER, 1997_a).

Não se evidenciou no Novo Mundo, a existência do ciclo silvestre primário para o vírus dengue, mas a presença do *Aedes albopictus* em pelo menos sete estados brasileiros (RODHAIN & ROSEN, 1997) e em outros países americanos (Bolívia, Colômbia, México, EUA e alguns da América Central), pode representar risco potencial para o desenvolvimento do ciclo silvestre, pois, essa espécie consegue se adaptar com facilidade não apenas nas cidades, mas, também, nas áreas periurbanas e rurais. Assim, poderia ocorrer a transmissão do vírus dengue para macacos, por ser elemento básico nesse possível ciclo biológico, a semelhança dos ciclos observados na África e na Ásia (RODHAIN & ROSEN, 1997).

Na África e Ásia, tem-se demonstrado que os vírus circulam entre os macacos, não estando claro se é um ciclo primitivo ou um ciclo humano retrógrado. Nas Américas, o *Aedes aegypti* é o único transmissor desse vírus com importância epidemiológica. Esta espécie de mosquito é originária da África, onde se domesticou e se adaptou ao ambiente criado pelo homem, tornando-se antropofílico, sendo suas larvas encontradas em depósitos artificiais. O *Aedes albopictus* é uma espécie oriunda das selvas asiáticas e até

recentemente restrita àquele continente (RODHAIN, 1991; RODHAIN & ROSEN, 1997).

1.5.1 Vetores Potenciais

O *Aedes aegypti* é o principal transmissor do dengue, um artrópode hematófago que se adapta perfeitamente no meio urbano, sua fase larvária se desenvolve em coleções d'águas abertas, pneus e outros. Os criadouros do mosquito são variáveis de acordo com os índices pluviométricos observados (VASCONCELOS, 1999).

Ao contrário do vírus dengue, o seu vetor *Aedes aegypti*, é encontrado em todos os continentes, o que torna o continente Europeu sob risco de sofrer novas epidemias após ausência de mais de 40 anos (GUBLER, 1997_b).

Outras espécies de mosquitos do gênero *Aedes*, subgênero *Stegomyia*, como *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* e *Aedes mediovittatus* podem tornar mais difícil e mais complicada a perspectiva de controle (RODHAIN & ROSEN, 1997; GUBLER, 1998), apesar destes vetores serem considerados secundários do dengue. No Sudeste Asiático, o *Aedes albopictus* e o *Aedes polynesiensis* têm sido implicados na transmissão do dengue como vetores secundários (WHO, 1986, 1997).

1.5.2 Ciclos de Transmissão

O dengue tem ciclos de transmissão silvestre entre os macacos e mosquitos, apenas na África e na Ásia. Nas Américas, onde o dengue é transmitido apenas pelo *Aedes aegypti*, o vírus nunca foi isolado de espécies silvestres, nem de primatas não-humanos. Existe, no entanto, o risco do dengue estabelecer-se no ambiente silvestre, num ciclo de transmissão similar ao da febre amarela devido a presença de *Aedes albopictus*. Em experiências antigas, o macaco sul americano se mostrou sensível ao vírus do dengue, desenvolvendo uma viremia baixa. Não se sabe se essa viremia seria suficiente para infectar mosquitos silvestres primetófilos, tais como espécies dos gêneros *Haemagogus*, *Sabethes* e *Aedes*, presentes em áreas de floresta próximas das grandes cidades (DEGALLIER *et al.*, 2001).

- Ciclo silvestre – o *Aedes aegypti* ocorre em áreas da África, nas florestas, independente da presença do homem. No passado, provavelmente com a derrubada de florestas e o desenvolvimento de assentamentos humanos nas cercanias, os sorotipos virais do dengue saíram da floresta e entraram no ambiente rural, onde foram e ainda são transmitidos ao homem por mosquitos peridomésticos (GUBLER, 1997_a). Outras espécies de mosquitos do gênero *Aedes* subgênero *Stegomyia*, como *Aedes albopictus*, *Aedes polynesienses* e *Aedes mediovittatus* podem tornar complexas as perspectivas de controle, apesar de serem vetores secundários do dengue (RODHAIN & ROSEN, 1997; GUBLER, 1998).

No Brasil não foi descrita nenhuma epidemia transmitida pelo *Aedes albopictus* (TRAVASSOS DA ROSA, informação verbal). O isolamento ainda não esclareceu se o significado do *Aedes albopictus* evidencia o ciclo primitivo do vírus dengue nos animais ou se decorre de infecções retrógradas a partir de casos humanos (RODHAIN, 1991; RODHAIN & ROSEN, 1997).

- Ciclo urbano - ocorre entre os homens através da picada do *Aedes aegypti*, o homem é infectante durante o período agudo da doença quando ocorre a viremia nos primeiros cinco dias.
- Ciclo mecânico – é possível quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente se alimenta em outro hospedeiro suscetível.

A outra forma de manutenção do vírus, considerada de grande importância epidemiológica, é a transmissão transovariana, direta para a prole (mãe-filho), que os *Aedes spp* são capazes de transmitir o vírus dengue, causando ou mantendo epidemias durante períodos interepidêmicos (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997_b; FIGUEIREDO, *et al.*, 2002).

1.5.3 Hospedeiro

O homem é o principal hospedeiro do vírus, embora haja evidência de transmissão silvestre similar ao da febre amarela, do qual participaram

primatas não-humanos (macacos). No oeste da África foram isoladas várias amostras de vírus dengue, de mosquitos silvestres (cinco espécies de *Aedes* previamente incriminadas no ciclo silvestre da febre amarela) e a partir do sangue de um macaco, *Erythrocebus patas*, o que reforça essa teoria (WHO, 1986).

1.6 PATOGENIA

1.6.1 Patogênese

Os achados anátomo-patológicos de infecção causada pelos sorotipos do dengue variam de acordo com a apresentação clínica, sendo, portanto, diferentes os achados nas formas leves e da febre do dengue, comparando aqueles observados no dengue hemorrágico. Essas alterações podem acometer praticamente todos os órgãos, em todas as faixas etárias, mas, os mecanismos fisiopatológicos ainda não foram esclarecidos (BHAMARAPRAVATI, 1997).

A patogênese de FHD/SCD, ainda persiste como um desafio. O aumento da replicação do vírus dengue nas células do tecido linfóide, com especial predileção por fagócitos mononucleares (monócito, macrófagos, histiócitos e células de Kupffer), seja anticorpo dependente, é considerado fator importante na regulação da doença no homem (HALSTEAD, 1981).

A variação nos epítomos antigênicos do vírus, também pode servir para modelar a infecção, sendo que o fator mais importante é a infecção seqüencial, isto é, para que uma infecção por dengue desenvolva a FHD/SCD é necessário que o paciente tenha sofrido infecção prévia por outro sorotipo (HALSTEAD, 1980; 1981).

O princípio da teoria seqüencial, também conhecida, como imunológica, seria que: anticorpos adquiridos em infecções anteriores de dengue, ou anticorpos maternos recebidos passivamente (menores de um ano de idade) não teriam capacidade de neutralizar a nova infecção por sorotipo diferente. (HALSTEAD, 1980; 1981)

Os anticorpos IgG subneutralizantes agiriam como carregadores dos vírus, fixando maior quantidade de partículas virais aos receptores Fc da membrana celular, especialmente de macrófagos e linfócitos (HALSTEAD, 1980; SANGKAWIGHA, *et al.*, 1984; KURANE, *et al.*, 1991_a).

Foi comprovado *in vivo* e *in vitro* que a presença do vírus estimularia as células de memória, produziriam mais anticorpos e estes induziriam maior fixação de novas partículas virais nos receptores Fc de IgG (HALSTEAD, 1980; SANGKAWIBHA, *et al.*, 1984; KURANE, *et al.*, 1991_a). A fixação desse complexo de partículas virais e anticorpos heterólogos nos receptores Fc, resultaria no aumento da atividade fagocítica dos macrófagos, levando a

maior fagocitose de partículas virais pela célula, e, conseqüentemente, maior replicação viral (KURANE, *et al.*, 1991a; GREEN, *et al.*, 1993).

Esse fenômeno foi denominado de imunofacilitação (*immunoenhancement*), consistindo no principal evento de sustentação da teoria de Halstead. Assim, à medida que aumenta o número de células infectadas, aumenta a severidade da doença (HALSTEAD, 1980, 1981, SANGKAWIBHA, *et al.*, 1984; KURANE & ENNIS, 1997). A maior replicação viral se dá na medula óssea, fígado, baço, tecido linfóide intra-abdominal e histiócitos (HALSTEAD, 1980; 1981; SANGKAWIBHA, *et al.*, 1984; KURANE & ENNIS, 1997).

Ainda em relação à teoria seqüencial imunológica, a FHD/SCD ocorre com maior freqüência nos locais em que foram verificadas extensas epidemias. Halstead (1980), sugeriu que determinadas seqüências de infecções estariam mais associadas com FHD/SCD, a saber: DEN-1 e DEN-2, DEN-3 e DEN-2 e DEN-1, DEN-3 e DEN-2. Porém, para o autor, as seqüências terminando com DEN-2 seriam as mais associadas com FHD/SCD, porque em estudo realizado em Bangkok (de 1962 e 1964), as amostras virais isoladas de casos de FHD/SCD foram mais de DEN-2, apesar da distribuição dos sorotipos DEN-1, DEN-2 e DEN-3 terem sido similar na população estudada (HALSTEAD, *et al.*, 1969; 1980). É importante ressaltar que foi a seqüência DEN-1 (1977) e DEN-2 (1981) que ocasionou a epidemia de dengue hemorrágico cubana, no ano de 1991 (GUZMAN, *et al.*, 1984; 1987).

Contraopondo a teoria da infecção seqüencial imunológica, a teoria de Rosen (1977) atribui o desencadeamento da FHD/SCD às alterações na virulência das cepas virais do dengue. As bases teóricas de sustentação seriam alterações genotípicas verificadas, principalmente, nos determinantes antigênicos no envelope viral, responsáveis pela ligação das partículas virais a célula. Alterações que, por sua vez, determinariam a agressividade da cepa envolvida, dificultando as defesas naturais do hospedeiro e, conseqüentemente, aumentando a gravidade da infecção, bem como, o risco de FHD/SCD (ROSEN, 1977).

Corroborando essa teoria, tem sido verificado que o isolamento de cepas virais mais patogênicas tem sido mais freqüente durante a ocorrência de epidemias de FHD (RICO-HESSE, 1990; RICO-HESSE, *et al.*, 1997) e também em casos de FHD/SCD durante infecções primárias (BARNES & ROSEN, 1974; ROSEN, *et al.*, 1989; ROTHMAN, 1997). Ainda há uma terceira teoria sobre o mecanismo patogênico da FHD/SCD, que procura associar as duas a outros fatores individuais e epidemiológicos, proposta por pesquisadores cubanos após epidemia naquele país (GUZMAN, *et al.*, 1984; 1987; KOURI, *et al.*, 1987). Esses autores propuseram a teoria multifatorial, pela associação de características dos hospedeiros (demográficas e patológicas), fatores epidemiológicos (antecedentes de epidemias numa área e a presença de anticorpos para outro sorotipo) e fatores virais (cepas virais mais patogênicas). Assim, todos esses fatores, atuando em conjunto, seriam os

responsáveis pelo desencadeamento de FHD/SCD, traduzido pela resposta imune exacerbada (KOURI, *et al.*, 1987).

Entre os fatores individuais dos hospedeiros, deve-se considerar as infecções prévias pelos sorotipos do dengue e as doenças crônicas pré-existentes (asma brônquica, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, pneumopatias e cardiopatias crônicas), por diminuírem a resposta imune ou alterar a capacidade hemodinâmica e/ou funcional em casos de choque. Por outro lado, os indivíduos com melhor estado nutricional, respondem de forma mais acentuada a infecção do dengue produzindo níveis séricos elevados de anticorpos e de complemento, o qual tem sido atribuído como fator importante na gênese das alterações fisiopatológicas (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; KUBERSKI, *et al.*, 1977; HALSTEAD, 1981; INNIS, 1997).

Entre os fatores epidemiológicos, destaca-se a presença de anticorpos decorrentes de infecções prévias por outros sorotipos do vírus dengue, gerando elevado e crescente número de pessoas naturalmente imunizadas em todo o mundo. Este quadro sorológico denuncia o estado de circulação endêmica e mantém sob pressão de contínua transmissão a população exposta. Quanto aos fatores virais, atenta-se para a existência de cepas patogênicas, freqüentemente associadas com epidemias de FHD/SCD (RICO-HESSE, 1990; RICO-HESSE, *et al.*, 1997).

1.6.2 Patologia

As alterações patológicas mais evidentes na febre do dengue ocorrem no tegumento com a presença de exantema, cuja frequência varia de 45 a 60% na maioria dos estudos (LOPEZ-CORREA, *et al.*, 1979; DIETZ, *et al.*, 1990; 1992; VASCONCELOS, *et al.*, 1998_b), embora outros autores tenham encontrado valores de até 80% (GOMEZ & DANTES, *et al.*, 1988; QIU, *et al.*, 1991; 1995).

Em espécimes de pele, têm sido observados sinais de inflamação das células endoteliais dos pequenos vasos, edema perivascular e infiltrado inflamatório do tipo mononuclear (HENCHAL & PUTNAK, 1990). É importante observar que jamais foram encontradas na pele partículas íntegras ou antígenos virais. Através dessa observação, os autores concluíram que o exantema máculo papular do dengue pode ser devido ao envolvimento de imunoglobulinas ou outro mecanismo indireto, tendo como alvo o tegumento, sendo que seu comprometimento não ocorre pela ação do vírus ou de seus antígenos (HENCHAL & PUTNAK, 1990).

As alterações anátomo-patológicas nas infecções causadas pelos sorotipos do vírus dengue variam de intensidade e gravidade, sendo pequenas na febre do dengue, mas frequentes e extensas quando se trata de FHD, podendo levar à morte (SUMARMO, *et al.*, 1983; BHAMARAPRAVATI, *et al.*, 1991; 1997).

Em estudos anátomo-patológicos de casos fatais de dengue hemorrágico, observou-se que as alterações provocadas pelo vírus se concentravam nos órgãos e sistemas como o fígado, sistema fagocítico-mononuclear e sistema vascular (SUMARMO, *et al.*, 1983; BHAMARAPRAVATI, *et al.*, 1991; 1997).

As alterações teciduais, geralmente, se traduzem na clínica por hemorragias em tegumento, tecido subcutâneo, trato gastrintestinal, coração e sistema nervoso central, sendo a localização e a extensão os principais dados preditivos para a sobrevivência do paciente (SUMARMO, *et al.*, 1983; BHAMARAPRAVATI, *et al.*, 1991; CHIMELLI, *et al.*, 1990; VASCONCELOS, *et al.*, 1995). Também são comuns a presença de hemorragia, dilatação e congestão de vasos e edema arterial com ou sem arterite praticamente em todos os órgãos (BHAMARAPRAVATI, 1997).

Tem sido freqüente o encontro de coleções líquidas em cavidades (peritônio, pericárdio e espaço pleural) e hemorragias em órgãos diversos como rins, estômago, baço e linfonodos (HENCHAL & PUTNAK, 1990).

O mecanismo fisiopatológico dessas alterações parece ser o aumento de permeabilidades capilares, provocadas pela deposição de imunocomplexos e de plaquetas no endotélio capilar (SUMARMO, *et al.*, 1983; BHAMARAPRAVATI, *et al.*, 1991; 1997).

No fígado os dados mais freqüentes são a degeneração dos hepatócitos e das células de Kupffer, assim como a formação dos corpúsculos de Councilman – Rocha Lima (VASCONCELOS, 1999), que também ocorre na febre amarela e em outras febres hemorrágicas virais, como a febre de Lassa e outras Arenaviruses (HENCHAL & PUTNAK, 1990; BHAMARAPRAVATI, 1997), também, costuma ocorrer necrose focal e de coagulação atingindo, principalmente, os hepatócitos. Na zona médio-zonal e veia-centro lobular foram observados pequenos pontos focais de necrose (BHAMARAPRAVATI, 1997).

No baço e linfonodos ocorre proliferação de formas jovens de linfócitos, principalmente de células B, de células do revestimento sinusoidal e aumento da fagocitose linfocitária. É comum encontrar nesses órgãos atrofia e depleção de células na área periarterial dos dutos linfáticos do baço e área paracortical dos linfonodos, com proliferação de centros germinativos.

Na medula óssea é freqüente a constatação de hipoplasia (SUMARMO, *et al.*, 1983; HENCHAL & PUTNAK, 1990; BHAMARAPRAVATI, *et al.*, 1991; 1997). A atrofia aguda é o achado mais comum no timo (SUMARMO, *et al.*, 1983). No coração observa-se derrame pericárdico, edema e hemorragia perivascular. A ocorrência de miocardite não foi verificada por alguns autores (SUMARMO, *et al.*, 1983; GUZMAN, *et al.*, 1984; HENCHAL & PUTNAK, 1990), porém, é descrita por outros (VASCONCELOS, *et al.*, 1995; BHAMARAPRAVATI, 1997).

Nos rins ocorrem aumento da celularidade nos tufo capilares glomerulares e alterações inespecíficas nos túbulos renais. A necrose tubular aguda não tem sido observada mesmo em crianças que morreram em choque (BHAMARAPRAVATI, 1997).

Nos pulmões, têm sido encontrado aumento de células no septo alveolar, por macrófagos e células mononucleares. Em alguns casos, observa-se derrame pleural (BHAMARAPRAVATI, 1997).

No sistema nervoso central, o achado comum tem sido a arterite, ocasionando encefalopatia aguda e hemorragia no córtex, que também tem sido descrita (SUMARMO, *et al.*, 1978; CHIMELLI, *et al.*, 1990; BHAMARAPRAVATI, 1997; VASCONCELOS, *et al.*, 1998_a).

Para Bhamarapravati (1997), apesar desses achados, a FHD em casos fatais não mostra agressões intensas dos órgãos acometidos que possam justificar a morte, o qual é considerado o aspecto mais importante e intrigante.

1.7 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Como podemos observar na figura 2, o espectro clínico das infecções pelos sorotipos do vírus dengue é amplo e varia desde a forma inaparente ou assintomática, evoluindo para uma síndrome febril viral indiferenciada até a

febre clássica do dengue, onde eventualmente pode haver manifestações hemorrágicas leves. Em casos de FHD a seqüência das infecções podem ter importância para a gravidade da doença e apresentar-se com ou sem SCD (WHO, 1986; 1987; GEORGE & LUM, 1997).

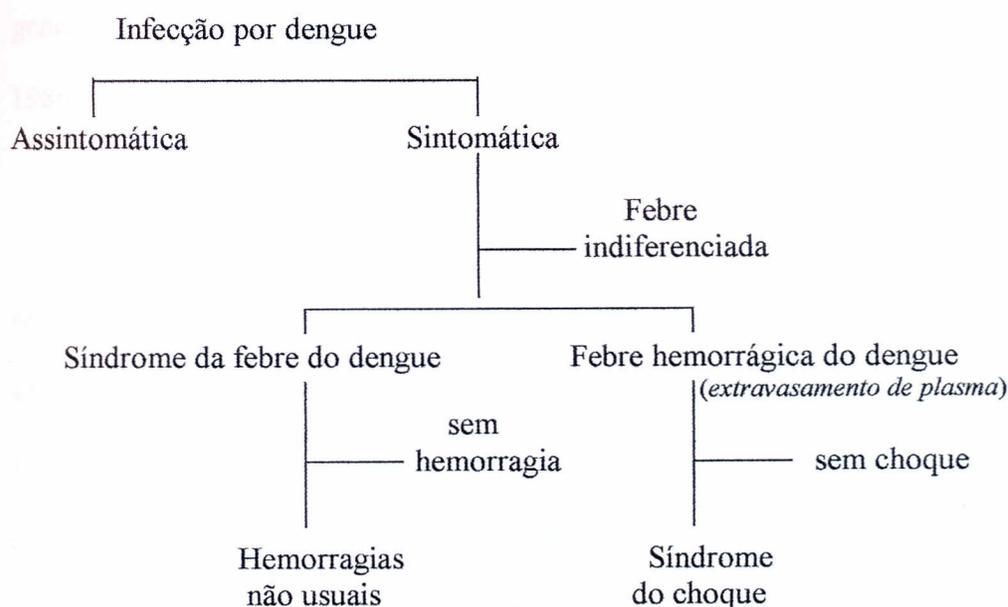


Figura 2 - Espectro clínico da infecção causada pelos sorotipos do vírus dengue, segundo OMS. Fonte: WHO, 1986; 1997.

1.7.1 Febre Clássica do Dengue

O período de incubação do dengue é variável entre 3 e 14 dias, mas, geralmente fica em torno de 5 a 7 dias (WHO, 1986; 1997; GEORGE & LUM, 1997). Após o período de incubação sintomas inespecíficos podem se manifestar de forma quase sempre abrupta, cerca de 6h às 12h antes do

primeiro pico febril (GEORGE & LUM, 1997), principalmente cefaléia, anorexia, fadigas e calafrios.

A doença pode iniciar de forma súbita, com febre elevada associada à cefaléia de intensidade variável, dor retroocular, fotofobia, tonturas, mialgias generalizadas e, mais tardiamente, erupção maculopapular e prurido (WHO, 1986; 1997).

A temperatura, geralmente, é bastante elevada podendo atingir 40,5°C nas primeiras 24h da doença. Dores ósteo-articulares e musculares costumam ser intensas e estão presentes entre 60 a 100% dos casos (GEORGE & LUM, 1997). Há casos de aparecimento de náuseas e vômitos alimentares. Outros sintomas podem estar presentes como: tosse, odinofagia, disúria, alterações do paladar, linfadenopatia e obstipação intestinal ou diarreia. Há ocorrência de edema dos dedos da mão e dos artelhos, com dor discreta (GEORGE & LUM, 1997).

Pode ocorrer, ainda, hemorragia na pele sob a forma de petéquias e, mais raramente, outros tipos de sangramento como hematomas, hematúria, hematêmese dentre outras manifestações hemorrágicas (NIMMANNITYA, 1997). A prova do laço (torniquete) positiva é a manifestação mais comum, encontrada numa frequência variável de 4 a 16% na febre do dengue (HALSTEAD, 1997).

A forma clínica da febre do dengue clássico tem duração de aproximadamente de 4 a 5 dias até uma semana, e desaparece sem deixar seqüelas (HENCHAL & PUTNAK, 1990; WHO, 1986), porém, a convalescença costuma ser prolongada com letargia, anorexia, inapetência e/ou até depressão (GEORGE & LUM, 1997).

No laboratório clínico, os achados mais freqüentes são a leucopenia com neutropenia e linfocitose (GEORGE & LUM, 1997). A trombocitopenia, diferente do que se pensa, não é rara na febre do dengue, sendo encontrada em 35 a 50% de casos confirmados (DIETZ, *et al.*, 1987). As hemorragias podem ou não acompanhar o quadro (5 a 30% dos casos), sendo mais comum em paciente com contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ (HAYES, *et al.*, 1998; GEORGE & LUM, 1997).

1.7.2 Febre Hemorrágica do Dengue

A forma hemorrágica FHD inicia entre o 3º e 4º dia de doença, associada à sintomatologia inicial. Os pacientes costumam apresentar hemorragias e diminuição progressiva do volume plasmático intravascular, o que leva a hemoconcentração com aumento do hematócrito. Estas alterações evidenciam-se por queda da pressão arterial e, persistindo, podem evoluir até o choque hipovolemico e morte em poucas horas (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; 1997; WHO, 1986).

Nos quadros clínicos graves, com dois a três dias de febre do dengue, abruptamente após o pico febril (considerado o período crítico para a maioria dos estudiosos) evidencia-se agitação, extremidades frias e sudorese, o que torna a pele pegajosa (NIMMANNITYA, *et al.*, 1987; 1997).

É comum nos casos de FHD a ocorrência de manifestações hemorrágicas como hematêmese, melena, urorragia e metrorragia (especialmente em mulheres que adquirem a doença durante a menstruação). As hemorragias mais comuns são as do tegumento e se manifestam como equimoses, púrpura e petéquias localizadas ou disseminadas (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; 1987; WHO, 1997).

O teste do torniquete quase sempre é positivo, principalmente quando o quadro da doença encontra-se instalado. Há muitos casos em que o sangramento gastrointestinal pode estar oculto e se manifestar como dor e distensão abdominal, taquicardia, queda do hematócrito e/ou piora clínica (GUZMAN, *et al.*, 1984; WHO, 1986; 1997).

Os pacientes, também, podem apresentar quadro de acidose metabólica, diminuição de plaquetas, hemoconcentração, tempo de protrombina prolongado, tempo de tromboplastina parciais prolongado e baixos níveis de fibrinogênio, tais achados podem estar associados ao quadro de coagulação intravascular disseminada (NIMMANNITYA, 1997).

Observou-se que, sintomas gerais podem estar presentes e alguns podem evidenciar a gravidade do caso. A ocorrência de dispnéia, derrame pleural (à direita), cianose perilabial e/ou das extremidades e hepatomegalia podem ser sinais de alerta que servem de parâmetro para internação em ambiente de cuidados intensivos. Neste espectro, geralmente, a pressão arterial média está diminuída ou a pressão diferencial (entre a pressão sistólica e a diastólica) fica reduzida ou nula, sendo indicativo de doença grave, por servir de alerta e prenúncio de choque (WHO, 1986; 1997; ZAGNE, *et al.*, 1994; NIMMANNITYA, 1997).

A dispnéia pode ser intensa e na ausculta podem ser observados ruídos adventícios que podem ser sugestivos de síndrome de derrame pleural. No raio-X de tórax é comum o achado de derrame pleural em um ou ambos os pulmões, sendo mais freqüente à direita (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; GEORGE & LUM, 1997).

A gravidade e a intensidade da dispnéia estão relacionadas ao volume de líquidos encontrado na cavidade pleural. O peritônio, também, pode ser comprometido e apresentar ascite, por vezes volumosa, sendo este um achado freqüente. O líquido tanto da paracentese como da toracocentese, costuma ser rico em proteínas (HENCHAL & PUTNAK, 1990).

Os aspectos laboratoriais mais importantes que caracterizam o quadro de FHD/SCD são a trombocitopenia e a hemoconcentração (WHO, 1986; 1997;

PAHO, 1994). A última resulta do extravasamento de plasma sanguíneo, devido o aumento da permeabilidade vascular. Quando não há hemorragia, o hematócrito pode estar aumentado em 20% em relação ao exame prévio. Porém, quando profusa, o que não é comum, o hematócrito encontra-se bastante diminuído, chegando a valores abaixo de 30% do valor inicial (WHO, 1986; 1997; NIMMANNITYA, 1997). Esse parâmetro pode sofrer limitação, caso não se conheça o hematócrito prévio do paciente ou o nível normal daquela população, razão pela qual autores venezuelanos recomendam o índice hematócrito/hemoglobina que evidencia hemoconcentração quando o parâmetro atinge valor igual ou maior que 3,5 (PRATA, *et al.*, 1997).

As plaquetas, considerando os casos graves, encontram-se abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ de sangue, sendo tal valor comum ocorrer entre o 3º e 8º dia de doença (WHO, 1986; 1997; PAHO, 1994).

A contagem de leucócitos oscila entre leucopenia e moderada leucocitose. A linfocitose com linfócitos atípicos é um achado comum, assim como a hipoproteinemia, hiponatremia e moderado aumento no nível sérico da alanina aminotransferase, identificada anteriormente como transaminase glutâmica pirúvica (TGP), também pode ser observado albuminúria leve e transitória (WHO, 1986; 1997).

A sintomatologia descrita, nem sempre está presente em crianças de baixa idade, sendo comum choro freqüente (desconforto, dor), cianose,

agitação psicomotora, alterações comportamentais e do humor. Febre nem sempre está presente, e, não raro, o paciente encontra-se hipotenso ou em choque sem apresentar qualquer sinal de hemorragia (WHO, 1986; 1997).

Tanto pacientes adultos como crianças, podem apresentar alterações no sistema nervoso central, os quais são responsáveis por vários sinais e/ou sintomas apresentados.

As manifestações compreendem três categorias:

- a) Cefaléia, delírio, tontura, sonolência e irritabilidade;
- b) Manifestações neurológicas severas envolvendo depressão do sensório, letargia, tremores, confusão, meningismo, paresia e coma;
- c) Paralisia das extremidades, epilepsia, amnésia, perda da sensibilidade, depressão, demência e síndrome de Guillain-Barré (SUMARMO, *et al.*, 1978; PATEY, *et al.*, 1993; LUM, *et al.*, 1996; BHAMARAPRAVATI, 1997; GEORGE & LUM, 1997), o último grupo está associado a encefalopatias pós-infecciosa.

No Brasil foram realizados estudos que mostraram diferentes graus de comprometimento do sistema nervoso central, com alterações variando de leves a severas (CHIMELLI, *et al.*, 1990; VASCONCELOS, *et al.*, 1998a).

A classificação de FHD baseia-se principalmente em estudos realizados na Ásia (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; 1987; WHO, 1986; 1997). Atualmente, o Ministério da Saúde adota a classificação dos casos de FHD em 4 graus, de acordo com a severidade da doença; grau I, II, III e IV. (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação do grau de gravidade de pacientes com FHD

- | | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau I: | Febre acompanhada de sintomas inespecíficos, a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positivo; |
| Grau II: | Além das manifestações do Grau I, geralmente, se observa sangramento espontâneo na pele e outros autolimitados; |
| Grau III: | Os mesmos sintomas do Grau II, mais a insuficiência circulatória manifestada pelo pulso rápido e fraco, redução de pressão de pulso de 20mm Hg ou menos, ou hipotensão, com pele pegajosa e fria e inquietação; |
| Grau IV: | Além dos sintomas do Grau III, observam-se choques profundos com pressão arterial e pulsos não detectáveis. |

Fonte: WHO, 1986; 1997.

Os critérios de diagnóstico para classificar os casos de dengue nos diferentes graus de severidade são complexos, especialmente os Graus III e IV, devendo ser clínico-laboratorial. Ressalta-se que os dados laboratoriais mais importantes para a classificação são: a trombocitopenia e as alterações no hematócrito (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; WHO, 1986; 1997).

A trombocitopenia e a hemoconcentração distinguem os estágios I e II da FHD dos casos de febre do dengue com hemorragias (WHO, 1986; 1997).

Prata & Cols (1997), ressaltam a dificuldade em classificar corretamente as categorias de gravidade, principalmente os adultos na vigência de epidemias, na ausência de exames como contagem de plaquetas e, principalmente, a dosagem do hematócrito nos casos de FHD/SCD.

1.7.3 Síndrome do Choque por Dengue

A SCD pode ocorrer entre o 3º e o 5º dia de doença, quando a febre decresce e a dor abdominal surge ou, se já presente, se mantém intensa. É a fase crítica da doença. Surgem derrame pleural e ascite, os vômitos aumentam de frequência. Nas primeiras 24h após o desaparecimento da febre, o risco do choque instalar-se é de 4 a 5 vezes maior do que durante o período febril (GUBLER, 1998).

Durante o choque pode surgir intensa hematêmese e hemorragia pulmonar. Na maioria das vezes esse quadro dura algumas horas, podendo atingir de 12 às 24h, excepcionalmente 48h. Quando o quadro é prolongado ou recorrente, observam-se nos pulmões imagens radiológicas de edema

intersticial, podendo evoluir para Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), o que torna o prognóstico mais reservado (GUBLER, 1998).

1.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial específico de infecção causada pelo vírus dengue é realizado, basicamente, por quatro procedimentos: o isolamento viral, a sorologia, a detecção de antígenos virais e a detecção do genoma viral.

1.8.1 Isolamento Viral

O vírus dengue tem sido isolado de espécimes clínicos em diferentes sistemas que compreendem o uso de culturas celulares, camundongos recém-nascidos, até mosquitos vivos ou larvas de mosquitos (ROSEN & GUBLER, 1970; KUNO, *et al.*, 1995; GUBLER, 1998).

O isolamento viral é o método rotineiro mais eficiente e econômico, que consiste na inoculação do material suspeito em células do *Aedes albopictus*, clone C6/36, procedimento simples que pode ser implantado na maioria dos laboratórios (IGARASHI, 1978; KUNO, *et al.*, 1995). Colhido o sangue ou obtido o soro humano de preferência até o 5º dia de evolução da doença (WHO, 1986; 1987; PAHO, 1994; TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997_{a, b}),

realizar-se-à a inoculação diretamente nas células, e incubados em temperatura ambiente por 14^a 21 dias. Em caso de óbito, a tentativa de isolamento do vírus deverá ser feita em fragmentos do fígado, pulmão, baço e linfonodos. Os vírus isolados são identificados usando Anticorpos (AC) monoclonais em teste de Imunofluorescência Indireta (IFI), sendo que a fluorescência específica para cada sorotipo localiza-se no citoplasma (TESH, 1979; HENCHAL, *et al.*, 1982).

1.8.2 Sorologia

O paciente pode responder de forma distinta a infecção pelo vírus dengue, e isso vai depender se houve ou não contato prévio com outros *flavivírus*, incluindo o uso prévio da vacina anti-amarílica (MONATH, *et al.*, 1970; SCOTT & RUSSEL, 1972; CALISHER, *et al.*, 1989; THEIN, *et al.*, 1993).

O teste de Inibição da Hemaglutinação (IH) e o ensaio imunoenzimático para captura de IgM através da técnica MAC-ELISA, são técnicas usadas rotineiramente para titulação de anticorpos. No teste de IH, descrito por Clarke & Casals (1958) e alterado por Shope (1963), a amostra obtida numa primeira infecção na fase aguda indicará a ausência, ou baixa resposta, para todos os sorotipos. Na fase de convalescença, os níveis de anticorpos para todos os sorotipos permanecem baixos, ou ausentes, exceto para o sorotipo específico

causador da infecção, que apresenta níveis elevados, constituindo a resposta primária (WHO, 1986; 1997).

Na fase aguda da segunda infecção (resposta secundária), a imunidade cruzada, previamente existente e a resposta anamnésica, determinam uma elevação dos níveis de anticorpos IH para os quatro sorotipos (≥ 1280). Durante a convalescença, esses níveis de anticorpos estão ainda mais altos (≥ 2560) caracterizando a resposta secundária. Essa reação cruzada dificulta o diagnóstico sorológico (MONATH, *et al.*, 1970; WHO, 1986; 1997; NOGUEIRA, *et al.*, 1989; THEIN, *et al.*, 1993; TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997b), por impedir a identificação do sorotipo responsável pela infecção em questão, exceto nos casos em que se consegue obter o soro em 1 ou 2 dias, quando poderá ser identificado o sorotipo responsável pela primeira infecção (HALSTEAD, *et al.*, 1983).

A IH é recomendada para sorologia de rotina ou triagem (CLARKE & CASALS, 1958; SHOPE, 1963), por ser teste sensível, de fácil execução e requerer equipamentos simples. Este, representa, ainda hoje, o melhor teste para sorologia básica dos *flavivirus*. Os anticorpos IH são usualmente detectados em casos de resposta primária a partir do 5º dia do início da doença. Em casos de resposta secundária, altos títulos de anticorpos IH podem ser precocemente detectados, cerca de 3 dias após o início da infecção (WHO, 1986; 1997; PAHO, 1994; TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1994; 1997b).

O MAC-ELISA é também um teste relativamente simples, rápido e que igualmente utiliza pouco equipamento sofisticado (BURKE, *et al.*, 1982; 1987; BUNDO & IGARASHI, 1985; KUNO, *et al.*, 1987). Ultimamente, esse exame tem sido usado como principal teste para diagnóstico de infecção recente ou atual por vírus dengue. Em média, os anticorpos IgM detectados por essa técnica, perduram por até 90 dias, sobretudo nos casos de resposta primária (BURKE, *et al.*, 1982; 1987; BUNDO & IGARASHI, 1985; WHO, 1986; 1997; KUNO, *et al.*, 1987).

A colheita da amostra para o MAC ELISA deve ser realizada não antes do 5º dia da doença, embora em infecções secundárias possam ser positivas a partir do 2º ou 3º dia (BURKE, *et al.*, 1983; WHO, 1986; 1997; KUNO, *et al.*, 1987).

Como a resposta sorológica para *flavivírus* é complexa, sendo acompanhada de cruzamentos em maior ou menor magnitude para a definição etiológica da infecção, se recomenda o uso de painel de antígenos que possam ser responsáveis pela infecção numa dada região (WHO, 1997). No Brasil, por exemplo, é recomendável usar antígeno dos vírus da febre amarela, Ilhéus, da encefalite St. Louis e Rocio que além dos sorotipos do dengue são os *flavivírus* mais distribuídos no Brasil e associados com doença humana (VASCONCELOS, *et al.*, 1992).

A interpretação dos resultados sorológicos deve ser criteriosa e sempre levar em consideração o quadro clínico do paciente, tempo de duração da doença, além da experiência e qualificação do laboratório em realizar sorologia para o vírus dengue e outros *flavivirus* (WHO, 1997).

Para o estudo sorológico de prevalência de anticorpos, outros testes podem ser utilizados. Entre eles, fazendo parte das técnicas clássicas, o Teste de Neutralização (TN) é o mais específico, mais dispendioso e demorado (SHOPE & SATHER, 1979; BEATY, *et al.*, 1989). Os testes mais recentes que temos são: i) o teste imunoenzimático para detecção de anticorpos IgG (IgGELISA), que pode ser usado em inquéritos sorológicos e tem apresentado resultados comparáveis ao IH (CHUNGUE, *et al.*, 1989; VORNDAM & KUNO, 1997); ii) o Dot Blot, que vem apresentando resposta satisfatória em infecções primárias, mas com sensibilidade inferior ao IH em infecções secundárias (CARDOZA & TIO, 1991; VORNDAM & KUNO, 1997); iii) Dip Stick, usa diluições do antígeno viral fixadas sob uma membrana de nitrocelulose. O soro teste quando atravessa a membrana permite que reações semi-quantitativas sejam vistas. O Dip Stick mostrou sensibilidade de 92% e especificidade de 100% ao ser comparado com o MAC ELISA (CARDOZA, *et al.*, 1995; VORNDAM & KUNO, 1997).

1.8.3 Detecção de Antígenos e Genoma Viral

A detecção de antígenos virais por imunohistoquímica não é indicada na rotina clínica de investigação, sendo útil em casos fatais de causa desconhecida não definidos pelos métodos clássicos de identificação, como isolamento viral e prova sorológica (HALL, *et al.*, 1991; VORNDAM & KUNO, 1997). Este procedimento laboratorial serve para elucidar casos obscuros e em locais com serviço de patologia bem estruturado. Pode ser usado, de forma alternativa, a IFI para detectar antígenos virais, quando as amostras a serem estudadas foram conservadas sob refrigeração e não em formol (TESH, 1979; TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1994; 1997_b).

Recentemente foi confirmada a infecção, causada pelo vírus dengue, através de método alternativo, como a hibridização *in situ* que utiliza sondas não radioativas para a detecção viral, e a reação em Cadeia de Polimerase com Transcrição Reversa (RT – PCR) (MONATH, *et al.*, 1989; KILLEN & O’SULLIVAN, 1993; VORNDAM & KUNO, 1997). Entretanto, tais testes devem ser resguardados para casos de difícil diagnóstico.

A hibridização pode substituir a cultura de células, tendo como vantagens o uso de sondas não radioativas, a possibilidade de extrair o RNA viral, mesmo na presença de imunocomplexos que impedem o isolamento do vírus na cultura, assim como o uso de tecidos parafinados e fixados em formol (MONATH, *et al.*, 1989; HALL, *et al.*, 1991; KILLEN & O’SULLIVAN, 1993). Como desvantagem apresenta o custo elevado quando comparado à

cultura; dificuldades em manusear o RNA e ser menos sensível que a RT – PCR (VORNDAM & KUNO, 1997).

A RT– PCR tem sido usada para amplificar frações infinitesimais do RNA viral, nos casos em que há forte suspeita clínica e os resultados virológicos e sorológicos forem negativos por outros métodos laboratoriais. É um método atraente por ser extremamente sensível e reproduzível, rápido na identificação de dengue a partir de espécimes clínicos e de campo (LANCIOTTI, *et al.*, 1992; VORNDAM & KUNO, 1997).

O espécime em estudo (sangue, tecidos humanos ou de mosquitos) é processado na presença da enzima transcriptase reversa, responsável pela produção de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) complementar ao RNA viral. Este DNA é então amplificado com o auxílio de oligonucleotídeos (primers) específicos. A visualização (revelação) do material genético retrotranscrito e amplificado é feita utilizando a técnica de eletroforese em gel de agarose ou Western Blot (MORITA, *et al.*, 1991; LANCIOTTI, *et al.*, 1992; LÚCIA, *et al.*, 1994).

O resultado da RT – PCR depende do nível de anticorpos ao vírus dengue, tanto na resposta primária como na secundária, sendo a positividade da RT – PCR inversamente proporcional aos níveis de anticorpos circulantes, ou seja, quanto mais anticorpos, menor a viremia e a quantidade de vírus (CHAN, *et al.*, 1994).

1.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1.9.1 Principais Doenças Infecciosas

No caso da febre do dengue, as principais infecções na fase febril, com as quais se deve fazer o diagnóstico diferencial, são outras *arboviroses* como a febre do Oropouche, bem como, outras infecções virais, bacterianas e por protozoários. Nas Américas deve-se atentar para doenças como a leptospirose, malária, hepatites, rubéola, citomegalovirose, mononucleose, gripe, e outras infecções das vias respiratórias, que devem ser consideradas.

As doenças que mais confundem são as que evoluem com exantema e se apresentam sob a forma de surto ou epidemias, como a rubéola. Fazer a diferenciação clínica às vezes é difícil, e somente as provas laboratoriais específicas, especialmente a detecção de anticorpos da classe IgM ou o isolamento viral, podem fazer o diferencial. Em relação à febre hemorrágica do dengue, devem ser consideradas as doenças infecciosas que evoluem com hemorragias. Dentre as mais importantes temos: febres hemorrágicas virais, hepatites fulminantes, leptospirose e malária (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997_b).

1.9.2 Quadros não infecciosos

Os quadros que evoluem com erupção cutânea, como é o caso, das alergias e as farmacodermias são considerados os mais comuns para se fazer o diagnóstico diferencial com a febre do dengue. Utilizam-se como critérios para esclarecer o diagnóstico, a história clínica e exame físico bem elaborados. Mas, para eliminar dúvidas é importante o resultado do leucograma, pois, em ambos os processos são obrigatórios à presença de eosinofilia, o que não ocorre no dengue (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997b).

Nos quadros hemorrágicos não infecciosos, a doença mais importante a se fazer o diagnóstico diferencial é a púrpura trombocitopênica. Para confirmação do diagnóstico deve-se fazer um exame clínico acurado associado a história familiar e antecedentes pessoais (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 1997a).

1.10 TRATAMENTO

1.10.1 Tratamento Inespecífico

Por inexistirem drogas antivirais específicas, o tratamento da febre do dengue e de FHD/SCD está fundamentado nos sinais e sintomas apresentados (NIMMANNITYA, 1997).

As medidas gerais são simples e básicas, quando bem executadas podem salvar a vida do paciente (NIMMANNITYA, 1997). Em caso de suspeita de febre do dengue ou FHD, é determinante o diagnóstico presuntivo (geralmente clínico-epidemiológico), a fim, de iniciar o tratamento com suporte adequado, além, de se fazer o diagnóstico diferencial. Como o diagnóstico virológico e/ou sorológico não é possível a curto prazo, lança-se mão do diagnóstico presuntivo de febre do dengue e/ou FHD (NIMMANNITYA, 1997).

As formas leves de dengue devem ser controladas com antitérmicos (não salicilato) e analgésicos, associados à hidratação vigorosa e precoce, como medida complementar o repouso relativo. Outros medicamentos podem ser prescritos de acordo com o quadro clínico (WHO, 1986; 1997).

Nos casos de FHD/SCD o tratamento deve ocorrer em ambiente hospitalar, preferencialmente em unidade de tratamento intensivo; aspecto controverso entre os autores, considerando a insuficiência de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) para suprir todas as indicações, principalmente quando se tratar de epidemias FHD/SCD. Na realidade brasileira, deve-se considerar o déficit de leitos em UTI, como em outros países onde a ocorrência de FHD/SCD é elevada. (PRATA, *et al.*, 1997).

Nem todos os pacientes com FHD necessitam de internação hospitalar, sendo que os classificados nos graus I e II (Quadro 1) devem ser mantidos sob estrita vigilância, com avaliações clínicas diárias, monitoramento da pressão

arterial, contagem de plaquetas e do hematócrito sempre que possível. Qualquer sinal de piora ou alerta (WHO, 1986; 1997; GUZMAN, *et al.*, 1987; PAHO, 1984; ZAGNE, *et al.*, 1994; NIMMANNITYA, 1997; PRATA, *et al.*, 1997) do quadro clínico pode indicar a necessidade de internação imediata, pois estes sinais podem ser prenúncio de choque (GUZMAN, *et al.*, 1987; ZAGNE, *et al.*, 1994; NIMMANNITYA, 1997).

Cada país deve adotar um padrão de atendimento ao paciente grave de dengue (FHD/SCD graus III e IV), sendo sugerido por Nimmannitya (1997), um fluxograma (Figura 2) que pode ajudar na decisão mais adequada a ser tomada, considerando a peculiaridade de cada caso.

1 Reposição imediata do volume com solução cristalóide isotônica

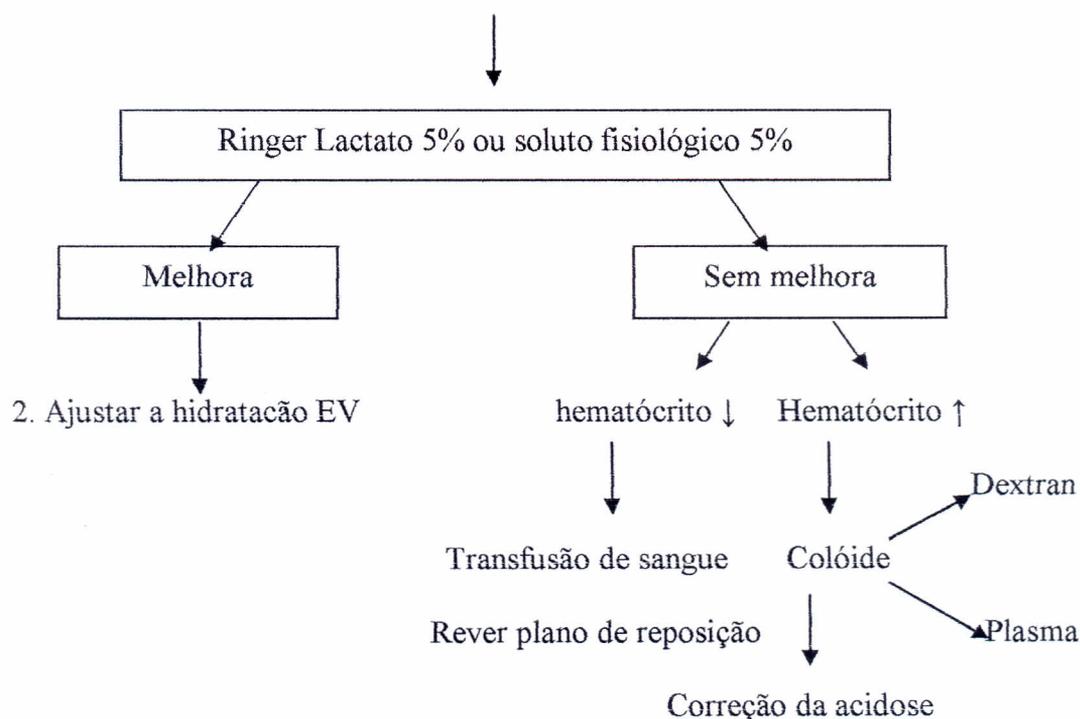


Figura 3 - Fluxograma para hidratação do paciente grave de FHD/SCD para reposição continuada do plasma perdido.

Fonte: NIMMANNITYA, 1997.

Como não existe vacina ou droga antiviral, ou ainda, outro recurso para bloquear os mediadores que determinam aumento da permeabilidade vascular, cabe à equipe de saúde identificar e tratar as manifestações do dengue, mantendo o paciente com vida. A FHD/SCD é uma doença autolimitada que se produz por liberação de mediadores inflamatórios e outras alterações as quais o organismo é capaz de resolver por meio de mecanismo de compensação.

Ao reconhecer as formas graves, a equipe deve estar atenta para o diagnóstico de FHD, particularmente, para os sinais de desvio de plasma que podem levar a quadros de falência circulatória (choque), com iminente risco de vida. Sempre lembrar que um paciente com história compatível com febre do dengue (febre e outros sinais e sintomas característicos), que evolui com plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), hemoconcentração (aumento de $> 20\%$ no hematócrito), hepatomegalia e manifestações hemorrágicas induzidas pela prova do laço (DH grau I) ou espontâneas (DH grau II), está sob risco de desenvolver as formas mais graves, com acentuado desvio de plasma (ascite, derrame pleural ou outras efusões serosas) e instabilidade hemodinâmica, com sinais de choque (DH graus III e IV), devendo reconhecer os sinais de alarme, a saber: taquicardia, enchimento capilar retardado (> 2 seg), pele fria ou pálida, pulsos periféricos de amplitude diminuída, oligúria, alterações no nível de consciência, aumento súbito em progresso no hematócrito ou, apesar da reposição volêmica, pressão arterial convergente ($< 20\text{mmHg}$ de diferença entre a sistólica e diastólica), hipotensão arterial ortostática, diferença $>$

20mmHg entre a PA sistólica medida com o paciente deitado e sentado ou em pé (MIGOWSKI, *et al.*, 2003).

1.10.2 Indicações de Internamento

Os relatos dos autores demonstram que nem todos os pacientes com quadro de FHD necessitam de internação hospitalar, sendo que, os classificados nos graus I e II, deverão ser mantidos sob vigilância com avaliações clínicas diárias, através da contagem de plaquetas e dosagem de hematócrito, ao ser evidenciado sinal de piora ou alerta do quadro clínico pode indicar a necessidade de internação imediata. (WHO, 1986; 1997; GUZMAN, *et al.*, 1987; PAHO, 1994; ZAGNE, *et al.*, 1994; NIMMANNITYA, 1997; PRATA, *et al.*, 1997).

Figueiredo & Fonseca (1996) definem os graus III e IV como constitutivos da FHD/SCD, caracterizados pela presença de trombocitopenia com hemoconcentração simultânea, dado que diferencia o dengue hemorrágico da febre do dengue. Estes autores ressaltam, ainda, que no período compreendido entre o 3º e 5º dia, a ausência ou defervescência da febre ou surgimento de dor abdominal ou, se já presente, mantém-se intensa é considerado a etapa crítica da doença, quando pode surgir derrame pleural, ascite e vômitos, os quais, podem ser sinais indicativos de internação.

Durante o descenso da febre ou nas primeiras 24h após seu desaparecimento, o risco do choque instalar-se é de 4 a 5 vezes maior do que durante o período febril, quadro que requer internação hospitalar com indicação de UTI.

1.11 PREVENÇÃO E CONTROLE

1.11.1 Vacinação

As tentativas de desenvolver vacinas contra o vírus dengue são antigas, e antecedem, inclusive, o isolamento e caracterização viral. As tentativas iniciais ocorreram com amostras passadas em seres humanos e buscaram imunizações suscetíveis, com soros contendo amostras de dengue inativadas que fracassaram (HOTTA, 1993). Em seguida, houveram tentativas com vírus atenuados por meios físicos (principalmente radiações ultravioletas e raios-X) e químicos. Após o isolamento do vírus dengue em camundongos, com perda parcial da patogenicidade para humanos, foi mantida a capacidade de induzir a formação de anticorpos, essas amostras foram obtidas por americanos e japoneses, simultaneamente (KIMURA & HOTTA, 1944; SABIN & SCHLESINGER, 1945). Uma das amostras americanas foi usada durante a epidemia de Porto Rico, conseguindo interromper a transmissão. Tentou-se obter amostras atenuadas em culturas de células que resultou igualmente na capacidade de imunizar individualmente contra cada sorotipo, este bom

resultado não foi obtido com formulações tetravalentes (HOTTA, 1993). No período de 1970 a 1980 tentou-se obter vacinas a partir de variantes ou amostras mutantes, originárias de cepas atenuadas em cultura de células. Diversas formulações de vacinas foram preparadas sendo mais promissora a obtida por pesquisadores tailandeses, que realizam estudo de campo com vacina tetravalente em aplicações simultâneas (BHAMARAPRAVATI & YOKSAN, 1997). Atualmente outras tecnologias têm sido aplicadas com relativo progresso, sendo as metodologias mais utilizadas: vacinas de subunidades virais, vacinas recombinantes incluindo produtos antigênicos heterólogos e sistemas de vetores; vacinas peptídeos sintéticos; vacinas de clones de cDNA e naked DNA. Porém, a curto e médio prazo, não há perspectivas para que se obtenha uma vacina tetravalente segura e eficaz (HOTTA, 1993; GUBLER, 1998).

1.11.2 Outras Medidas Preventivas

No que diz respeito à prevenção, durante algumas décadas, foi instituída uma política continental de erradicação do *Aedes aegypti*, adotada como maneira de prevenir a transmissão urbana da febre amarela, doença que afligiu as populações das principais cidades brasileiras dos séculos XVIII, XIX e nas primeiras décadas do século XX (FRANCO, 1976).

Medidas preventivas, são também, enfatizadas as ações de saneamento ambiental, buscando garantir medidas como: fornecimento contínuo de água, a coleta e a destinação adequada dos resíduos sólidos e a correta armazenagem de água no domicílio.

Deve-se considerar os fenômenos que favorecem a transmissão da doença como urbanização e condições de moradia, por ter tomado grande proporção como o desenvolvimento industrial do país (IBGE, 1998). Este processo sem planejamento trouxe como consequência a ocupação desordenada do espaço urbano, favorecendo o aumento da incidência de agravos à saúde, especialmente, transmitidos por vetores. Na infecção pelo vírus dengue há correlação positiva entre densidade humana e vetorial e magnitude de transmissão (VASCONCELOS, *et al.*, 1998_b).

A história natural do dengue tem evidenciado nas grandes cidades, que uma vez introduzido um novo sorotipo do vírus, ocorre a circulação sob forma epidêmica até tornar-se endêmica poucos anos depois (GUBLER, 1997_c). Fato que não parece ocorrer em cidades menores, em virtude do vírus não encontrar condições favoráveis para manter o ciclo biológico. Em cidades pequenas, é necessária a transmissão e não ocorre a endemização (KUNO, 1995; 1997; GUBLER, 1997a).

Ressalta-se que no atual contexto epidemiológico do país, onde há um elevado número de municípios infestados por *Aedes aegypti*, torna-se

imprescindível a implantação de mecanismos para a intensificação das políticas de saúde, saneamento e meio ambiente, que venham contribuir para a redução do número de potenciais criadouros do mosquito (MS, 2002).

Ainda como prevenção deve-se desenvolver ações integradas de educação e saúde, comunicação e mobilização social, buscando a mudança de comportamento e adoção de práticas para manutenção do ambiente domiciliar preservado da infestação do *Aedes aegypti*, e observadas a sazonalidade da doença e as realidades locais quanto aos principais criadouros. Dentre as ações de educação e mobilização social podemos citar: a elaboração de programa de educação em saúde e mobilização social, que contemple as seguintes estratégias:

- Promover a remoção de recipientes nos domicílios que possam se transformar em criadouros de mosquitos;
- Divulgar a necessidade de vedação dos reservatórios e caixas d'água;
- Divulgar a necessidade de desobstrução de calhas, lajes e ralos;
- Implementar medidas preventivas para evitar proliferação de *Aedes aegypti* em imóveis desocupados;

- Promover orientações dirigidas a imóveis especiais (escolas, unidades de saúde, hospitais, creches, igrejas, comércio, indústrias, etc.);
- Organizar o dia nacional de mobilização contra a dengue, em novembro;
- Implantar ações educativas contra a dengue na rede de ensino básico e fundamental (BRASIL, 2002).

Como ação de comunicação social deve-se inserir conteúdos de educação e saúde, prevenção e controle da dengue nos programas de grande audiência e formadores de opinião pública, adotar mecanismos de divulgação do Plano Nacional de Controle do Dengue (PNCD), manter a mídia permanentemente informada, por meio de comunicados ou notas técnicas, quanto à situação da implantação do PNCD (BRASIL, 2002).

1.11.3 Estratégias de Controle

a) Erradicação

Foi instituída uma política continental durante décadas para erradicação do *Aedes aegypti*, resultante do êxito alcançado no Brasil ao adotar a

erradicação como forma de prevenir a transmissão urbana da febre amarela (FRANCO, 1976). Com o objetivo de evitar a reurbanização do vírus amarílico, se logrou, também, evitar a ocorrência de dengue por diversas décadas no Brasil e em outros países da América Latina (SOPER, 1965).

Desta forma, a erradicação do vetor foi mantida até meados de 1970, a partir deste momento o programa que era liderado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPS) foi interrompido, e uma política de controle sugerida, sob os protestos brasileiros, acatada pelos países membros os quais haviam obtido êxito na política de erradicação, mas, não tinham recursos para manter os custos do referido programa (SOPER, 1965; PAHO, 1985; REITER & GUBLER, 1997).

Com a mudança da estratégia de erradicação para o controle ocorreu a reinfestação do continente, chegando a atingir níveis semelhantes aos observados em 1930 (PAHO, 1994). No início de 1990, os países latino-americanos, em sua maioria, antes sem transmissão autóctone de dengue, exceto Venezuela e alguns países do Caribe, passaram a apresentar epidemias anuais de dengue (GUBLER, 1997^{a, b}; PINHEIRO & NELSON, 1997; PINHEIRO & CORBER, 1997).

Os defensores da erradicação enfatizam que o sucesso obtido anteriormente credencia o país a manter a mesma política, com o argumento de que no passado com menos tecnologia obteve-se êxito, mesmo considerando

que a complexidade da vida moderna, especialmente no meio urbano, seja maior que a do passado, é possível a obtenção da erradicação do *Aedes aegypti*, com o esforço conjunto a nível governo (PAHO, 1994; PINHEIRO & NELSON, 1997).

b) Controle

Após a descontinuidade do programa liderado pela OPS foi instituída a política de controle, muito embora o Brasil não acreditasse nessa estratégia (PAHO, 1985; REITER & GUBLER, 1997). Os defensores do controle acreditavam não ser possível a erradicação considerando o atual contexto, onde todas as unidades federadas encontram-se infestadas pelos *Aedes aegypti*, das quais 25 com transmissão autóctone do vírus dengue (BRASIL, 1988a).

Mesmo a estratégia empregada com a implantação do Programa de Erradicação do *Aedes aegypti* (PEAa), ao longo do processo observou-se a inviabilidade técnica de erradicação do mosquito a curto e médio prazo.

c) Plano de Intensificação de Controle do Ministério da Saúde

Como os métodos tradicionalmente empregados no combate as doenças transmitidas por vetores não conseguiu controlar a expansão do *Aedes aegypti* em nosso país e no continente, o Ministério da Saúde procurou avaliar suas

estratégias, onde, os programas são, essencialmente, centrados no combate químico, com baixíssima ou nenhuma participação da comunidade, sem integração intersetorial e com pequena utilização instrumental epidemiológica, o que os tornam incapazes de conter um vetor com alta capacidade de adaptação ao novo ambiente criado pela urbanização acelerada e pelos novos hábitos (MS, 2002).

O Ministério da Saúde, em 1996, decidiu rever a estratégia empregada e propôs o PEAA associado ao Programa de Controle, para se complementarem. O Programa de Controle para o dengue tem como objetivos principais: i) bloquear a transmissão nas áreas onde existe a circulação do vírus do dengue; ii) prevenir o FHD; iii) impedir a disseminação do vetor em áreas indenes do vírus mais infestados com o vetor; iv) prevenir a reurbanização da febre amarela (MARZOCHI, 1994; MS, 1990b).

O PEAA não atingiu seus objetivos, mas, trouxe como proposta a necessidade de atuação multisetorial e propôs um modelo descentralizado de combate à doença, envolvendo as três esferas do Governo (Federal, Estadual e Municipal).

O método considerado mais eficaz para reduzir a incidência da infecção consiste no controle da população do *Aedes aegypti*, baseado na eliminação física dos criadouros de *Aedes aegypti* ou pelo uso de larvicidas (e. g. Temephós, BTI) em conjunto com o extermínio das formas adultas do vetor,

utilizando compostos organo fosforados (e. g. *Malathion*, *Fenitrothion*), como estratégia adotada pelo Ministério da Saúde (MS, 1990b).

Na prática têm-se obtido bons resultados com a aplicação combinada desses inseticidas (larvicidas/adulticidas), sob a forma de aerossóis em volume ultrabaixo com o tratamento focal (WHO, 1986; 1997; NELSON, 1994; PINHEIRO & NELSON, 1992), essa metodologia para manter a área ou o país livre do *Aedes aegypti* e do dengue, deve ser perene (PAHO, 1994; REITER & GUBLER, 1997).

Considerando a ocorrência de dengue em Belém, especialmente os casos atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), é importante conhecer os aspectos relacionados à causa da internação na população acometida pelo agravo.

CAPITULO 2 - OBJETIVOS

2.1 GERAL

- ❖ Identificar as causas de internação por dengue no HUIBB, no período de 1997-2001.

2.2 ESPECÍFICOS

- ❖ Descrever o quadro clínico de pacientes internados com suspeita de febre do dengue;
- ❖ Observar o tempo médio de internação;
- ❖ Comparar o tempo médio de internação por dengue ao de outras doenças febris infecciosas agudas.

CAPITULO 3 - CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e comparativo, conduzido pela avaliação de 144 prontuários de pacientes que foram internados no HUIBB com quadro clínico compatível com a febre do dengue no período de 1997 a 2001.

3.2 MÉTODO

Foi preenchido um formulário (Anexo A), além da folha de identificação (Anexo B), dos quais foram obtidas as seguintes informações:

- Idade, sexo, bairro ou município de procedência, quadro clínico;
- Data de admissão, tempo de internação, exames, diagnóstico diferencial, tipo de alta;
- Após o levantamento dos dados, as informações foram organizadas e armazenadas em Banco de Dados, iniciando a construção de tabelas, utilizando as variáveis do estudo e os resultados das análises obtidas.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ❖ Prontuários de pacientes internados no HUIBB com suspeita clínica de febre do dengue, de ambos os sexos, qualquer etnia e provenientes de municípios do Estado do Pará.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ❖ Prontuários de pacientes internados fora do período do estudo;
- ❖ Prontuários de pacientes com clínica sugestiva de outra enfermidade.

3.5 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O HUIBB integra o Sistema Único de Saúde (SUS) com base legal apoiada na Constituição Federal de 1988 e na Lei Orgânica de Saúde (LOS) 8080/90 e 8142/90, que estabelecem diretrizes de funcionamento.

Fundado em 1959, como hospital de referência para tuberculose, mas, considerando as alterações ocorridas no quadro epidemiológico da doença, decorrente de introdução de novos métodos de controle, evolução de tecnologias e outros êxitos alcançados, a intervenção em tuberculose associou-

se ao tratamento ambulatorial, permitindo ao hospital atender doentes portadores de outras Doenças Infecto-Parasitárias (DIP).

A organização do serviço ambulatorial conta com estrutura voltada para o atendimento de consulta. Desde 1990 foi cedido ao Ministério da Educação e Cultura (MEC) e desenvolve atividades na área de ensino de graduação e pós-graduação em saúde.

3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.6.1 Variáveis Dependentes

As variáveis dependentes analisadas no estudo foram:

- ❖ Proporção de casos de dengue;
- ❖ Tempo médio de internação.

3.6.2 Variáveis Independentes

As variáveis independentes incluídas no estudo foram:

- ❖ Idade, sexo, bairro ou município de procedência, quadro clínico.

3.6.3 Análise Estatística

Os dados foram analisados pelos testes estatístico G (WILLIAMS), Qui-Quadrado (YATES), e G de homogeneidade, através do Programa Bio Estat 3.0. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

3.6.4 Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do HUIBB, como requisito básico para realização da coleta de dados (Anexo C).

As informações obtidas tiveram garantia de anonimato, pois, matrículas e nomes de pacientes não fizeram parte do processo de análise.

CAPITULO 4 - RESULTADOS

No período de 1997-2001 foram notificados 30.501 casos de dengue em Belém, e no HUIBB foram hospitalizados 144 pacientes, todos com febre clássica do dengue. Não sendo notificado nenhum caso de febre hemorrágica do dengue.

Dos 144 casos estudados o maior número de internação ocorreu no ano de 2000, com 41 casos equivalente a 28,5% (Tabela 1).

Quanto ao número de notificações, o ano de 1997 apresentou o maior número, totalizando 13.805 casos de dengue o que corresponde a 45,5% de todas as notificações no período estudado. O ano de 1999 apresentou menor notificação, com apenas 6,5% dos casos internados (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de dengue por pacientes internados no HUIBB e casos notificados em Belém no período de 1997-2001. Belém/PA.

Ano	Internados	Freq. (%)	Notificações	Freq. %
1997	28	19,4	13.805	45,5
1998	34	23,7	6.059	20,0
1999	23	15,9	2.007	6,5
2000	41	28,5	5.867	19,0
2001	18	12,5	2.763	9,0
Total	144	100	30.501	100

Fonte: HUIBB/2003, SESMA/2003

A faixa etária de 11-30 anos, que compreende 41% dos casos apresentou a maior frequência de internação (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição da internação por dengue no HUIBB por faixa etária no período de 1997-2001, Belém/PA.

Faixa etária	Tempo de Internação		Total	Freq. (%)
	≤ 3	> 3		
0-10	1	7	8	5,5
11-30	32	27	59	41,0
31-50	20	34	54	37,5
>50	12	9	21	14,6
Desconhecido*	1	1	2	1,4
Total	66	78	144	100

Fonte: HUIBB/2003

Teste-G (Williams) = 8.2919; G.L. = 3; $p < 0.0403$

* Dois pacientes sem registros de idade.

Quanto a procedência, os provenientes de Belém representavam 104 internações (72,2%), enquanto que 40 (27,8%) procederam de outros Municípios do Estado. A maioria dos casos, 73,6% ficou internada por menos de 3 dias (Tabela 3)

Tabela 3 – Distribuição da internação por dengue no HUIBB por procedência no período de 1997-2001, Belém/PA.

Faixa etária	Tempo de Internação		Total	Freq. (%)
	≤ 3	> 3		
Belém	46	60	106	73,6
Interior	19	19	38	26,4
Total	65	79	144	100

Fonte: HUIBB/2003

Teste- χ^2 (Yates) = 0.262; G.L. = 1; $p < 0.6087$

Em Belém, o bairro com maior prevalência de internação foi o Guamá, com 23,72%. Ressalta-se que, de 7(7,22%) pacientes, participantes desta pesquisa, não se obteve informação do bairro da residência (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição da internação no HUIBB por dengue de acordo com o bairro de procedência no período de 1997-2001. Belém/PA.

Bairro	Nº	%
Bengüí	3	3,09
Bairro Novo	1	1,03
Cabanagem	1	1,03
Canudos	7	7,22
Centro	1	1,03
Cidade Velha	2	2,06
Condor	1	1,03
Cremação	1	1,03
Fátima	1	1,03
Guamá	23	23,72
Icoaraci	6	6,19
Jurunas	7	7,22
Marambaia	5	5,15
Mosqueiro	1	1,03
Nazaré	1	1,03
Nova Marambaia	4	4,12
Pedreira	5	5,15
Sacramenta	6	6,19
São Braz	3	3,09
Tapanã	1	1,03
Telégrafo	4	4,12
Terra Firme	8	8,26
Umarizal	3	3,09
Val-de-Cans	2	2,06
Sem informações	7	7,22
Total	104	100

Fonte: HUIBB/2003

Quanto ao sexo, prevaleceu o feminino com 80 (55,5%) pacientes internados, sendo 56 (38,8%) com menos de 3 dias e 24 (16,6%) com mais de 3 dias internados. Apesar da diferença, não houve significância estatística (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição da internação por dengue no HUIBB de acordo com o sexo no período de 1997-2001. Belém/PA.

Sexo	Tempo de Internação		Total
	≤ 3	> 3	
Feminino	33 (50%)	47 (60,26%)	80 (55,6%)
Masculino	33 (50%)	31 (39,74%)	64 (44,4%)
Total	66	78	144 (100%)

Fonte: HUIBB/2003

Teste- χ^2 (Yates) = 1.136; G.L. = 1; $p < 0.2865$

A incidência global da faixa etária por sexo foi maior para pacientes da faixa etária de 11-30 anos com 59(40,9%) casos, independente do número de dias de internação. O mesmo resultado com maior prevalência entre 11-30 anos, observou-se na estratificação por sexo (Tabela 6). Em qualquer dos casos, não se observou significância estatística.

Tabela 6 – Distribuição da faixa etária por sexo nos pacientes com dengue, internados no HUIBB no período de 1997-2001. Belém/PA.

Faixa etária	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
0-10	4	2	6
11-30	26	33	59
31-50	24	30	54
>50	9	14	23
Total	63	79	142

Fonte: HUIBB/2003

Teste-G (Williams) 3G.L = 1,4120, $p = 0,7027$

Com relação ao quadro de sinais e sintomas apresentados pelos 144 pacientes hospitalizados, a maior prevalência ocorreu para febre com 137 (95,1%) pacientes, sendo que 100 (69,4%) ficaram internados por até 3 dias. Os outros sintomas mais prevalentes foram: cefaléia, mialgias e artralgias, em 117 (81,2%), 93 (64,6%) e 67 (46,5%), respectivamente. Foram verificadas diferenças significativas ($p < 0,05$) em todos os sintomas listados na Tabela 7, em relação ao número de dias internados, exceto para dor abdominal que não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$).

Tabela 7 – Distribuição da internação por dengue no HUIBB de acordo com sinais e sintomas apresentados no período de 1997-2001. Belém/PA.

Sintomas	Tempo de Internação		Total	Freq. (%)
	≤ 3	> 3		
Febre	62	75	137	95,1
Cefaléia	55	64	119	82,6
Mialgia	46	48	94	65,3
Artralgia	32	30	62	43,1
Dor retroorbitária	19	25	44	30,6
Vômito	17	23	40	27,8
Sangramento	15	12	27	18,8
Calafrio	11	17	28	19,4
Exantema	07	08	15	10,4
Astenia	11	08	19	13,2
Prurido	06	10	16	11,1
Náuseas	06	12	18	12,5
Dor abdominal	07	10	17	11,8
Tosse	08	06	14	9,7
Outros*	37	35	72	50

Fonte: HUIBB/2003

Teste- χ^2 de partição=; 7.1146; G. L.= 1; $p < 0,9302$

* rash cutâneo, conjuntiva congesta, oligúria, pulsos periféricos filiformes, edema de extremidades, taquicardia, hipotensão arterial.

Na Tabela 8, comparou-se o tempo médio de internação por dengue com os de outras doenças infecciosas febris agudas, em pacientes internados no HUIBB e também com o valor referencial em dias sugerido pelo SUS, para internamento. Verificamos que o dengue foi à doença que apresentou menor tempo de internação em todos os anos estudados, exceto em 2000, que a hepatite foi menor. No cômputo geral, no entanto, o dengue com 4,6 dias de média foi à doença com menor tempo de permanência no HUIBB, porém, como os demais, acima do tempo de referência sugerido pelo SUS que é de três dias.

Tabela 8 – Comparativo da média de internação por dengue no HUIBB com outras doenças febris infecciosas agudas, no período de 1997-2001. Belém/PA.

Nosologias	Médias de Permanência					Média Geral	Tabela SUS
	1997	1998	1999	2000	2001		
Hepatite	28,2	11,9	6,5	3,6	10,6	12,2	6
Leptospirose	6,8	8,7	9,5	8,1	10,1	8,6	6
Malária	7,3	7,5	9,8	8,9	15,6	9,8	5
Meningite	13,3	19,4	13,1	12,7	15,7	14,8	7
Pneumonia	12,1	12,70	12,7	14,2	14,4	13,2	4
Dengue Clássica	5,2	3,6	4,7	4,9	4,6	4,6	3
Meningoencefalite	13,8	16,80	15,8	15,1	32,2	18,7	7

Fonte: HUIBB/2003

CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO

No Estado do Pará, o dengue tem sido confirmado laboratorialmente por isolamento viral e sorologia desde 1995, quando dois pequenos surtos foram diagnosticados nos municípios de Redenção e Rondon do Pará, enquanto que em Belém, o dengue foi introduzido em outubro de 1996. Ambos episódios foram causados pelo DEN-1. Em outubro de 1997 o DEN-2 foi isolado em Belém, e da capital paraense se disseminou, nos anos seguintes, para diversos municípios do interior (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 2000).

As causas que levaram à rápida disseminação do dengue, sorotipos DEN-1 e DEN-2, são as mesmas observadas em outros países e em outras cidades brasileiras, e incluem a queda na infra-estrutura de saúde, deficiência no fornecimento de água e de saneamento básico, coleta inadequada do lixo, urbanização descontrolada e a “favelização” da periferia das áreas urbanas. Todos esses fatores atuando em conjunto levam ao favorecimento de instalação e manutenção dos criadouros e a transmissão do dengue (VASCONCELOS, 1999).

Segundo uma das teorias mais aceitas sobre a fisiopatologia do dengue, proposta por Halstead (1981), a co-circulação de dois ou mais sorotipos, enseja maior risco de FHD e formas mais severas do dengue, o que significa maior número de hospitalizações. O estudo que se desenvolveu no HUJBB mostrou que não houve correlação entre número de notificações de casos e internações. De fato, embora em 1997 tenha sido o ano com maior número de

casos notificados no período estudado (Tabela 1), não foi o que apresentou maior número de hospitalização, o que ocorreu no ano de 2000 que, por seu turno, foi apenas o terceiro em número de notificações.

Por outro lado, a co-circulação de DEN-1 e DEN-2 tem sido apontada por Halstead (1981) como uma das seqüências mais associadas com FHD e maior gravidade da doença, também resultando em maior número de internações. Embora não tenha havido nenhum caso de FHD, é possível observar que nos anos seguintes a co-circulação de DEN-1 e DEN-2, 1998-2000, a freqüência de internações subiu, atingindo o máximo em 2000, para em seguida cair de forma importante (Tabela 1). Portanto, é possível que embora não tenham ocorrido formas severas de dengue, como FHD, encefalites, miocardites e hepatites, como ocorreu em Fortaleza em 1994 com a introdução do DEN-2 (VASCONCELOS, *et al.*, 1995; 1998), parece ter havido uma maior exuberância na sintomatologia que resultou em maior número de hospitalizações, ainda que um número, bem menor de notificações tenha sido assinalada.

Comparando a situação de Belém, onde não se tem observado FHD, com a de Fortaleza que tem ocorrido casos de FHD, a única diferença observada é o tempo de circulação do dengue; na capital cearense o DEN-1 foi introduzido em 1986 e o DEN-2 em 1994, portanto, 8 anos após, enquanto que em Belém o DEN-1 foi introduzido em 1996 e o DEN-2 em 1997. Assim, em Fortaleza o número de pessoas sensibilizadas e imunes para DEN-1 era certamente maior que o de Belém, onde a co-circulação ocorreu quase que imediatamente. Além

disso, é possível que a não ocorrência de FHD ou casos severos de dengue clássico, se deva, em parte, a proteção conferida pela vacinação anti-amarílica (VASCONCELOS, *et al.*, 1998b).

Segundo Monath (1995), o fato de não haver febre amarela na Ásia se deve à proteção cruzada conferida pela hiperendemicidade do dengue naquele continente, que impede a introdução do vírus amarílico nesse continente. Esse mesmo autor sugere que em área onde a cobertura vacinal contra febre amarela é elevada, como é o caso de Belém, é possível que formas graves do dengue não ocorram ou sejam raras. Se isto é verdade ou não, somente um estudo voltado para esclarecer tal hipótese, poderá dar uma definição ao tema.

No entanto, é interessante observar que em Fortaleza, onde há baixa cobertura vacinal, o número de casos de FHD a partir de 1994 (VASCONCELOS, *et al.*, 1995; 1998) tem sido elevado. Por outro lado, a situação vivenciada em Belém é semelhante àquela observada em Manaus, onde o DEN-1 foi introduzido em janeiro de 1998 e o DEN-2 em novembro do mesmo ano. A cobertura vacinal para febre amarela é idêntica a de Belém. O desfecho, no entanto, tem sido o oposto do observado em Belém. Em Manaus dezenas de casos de FHD têm sido notificados desde 2000 (BRASIL, 2001). É possível que o genótipo de dengue circulante em Manaus seja diferente daquele de Belém, pois, aquela cidade tem comunicação com a Venezuela através da rodovia Manaus-Caracas. Como a Venezuela é o país das Américas com o maior número de casos de FHD, pode ser que em Manaus, facilitado pelo trânsito rodoviário, os mesmos genótipos associados com FHD estejam

ocorrendo em Manaus e que, seja diferente dos genótipos circulantes em Belém. Um estudo de biologia molecular é indicado e pode esclarecer o assunto (VASCONCELOS, *et al.*, 1998).

A faixa etária mais acometida entre os pacientes hospitalizados foi àquela situada entre 11-30 anos que inclui adolescentes até adultos jovens, que pode estar relacionada aos fatores individuais de exposição mais elevada, sujeitos, portanto, há um risco aumentado de adquirir dengue, o que está em concordância com outros estudos desenvolvidos no Brasil (VASCONCELOS, *et al.*, 1998; 1999). Resultados diferentes, no entanto, foram encontrados em outros países das Américas, especificamente, Cuba e Venezuela e na Ásia, em que os casos mais severos da doença foram observados em crianças (NIMMANNITYA, *et al.*, 1969; HALSTEAD, 1981; GUZMAN, *et al.*, 1987; INNIS, 1997).

A internação de pacientes com dengue no município de Belém foi mais freqüente no HUIBB do que entre pacientes procedentes de municípios do interior do estado. Isto em parte se deve, à localização do hospital, mas também, é possível que a epidemia mais explosiva observada em Belém, tenha participação nessa situação.

Ademais, como Gubler (1997_b) assinala, nas grandes cidades uma vez que um sorotipo de dengue se estabilize, ou seja, introduzido um novo sorotipo, a circulação torna-se epidêmica para em poucos anos se tornar endêmica. Tal fato, não se observa nas pequenas cidades, onde são necessárias

entradas contínuas de sorotipos para manter uma transmissão ativa, pois, em pequenos municípios o vírus não dispõe de condições favoráveis, especialmente um número crítico de susceptíveis, para manter um ciclo de transmissão ininterrupto, o que impede a endemização da virose (KUNO, 1995; 1997; GUBLER, 1997.; VASCONCELOS, 1999).

Analisando a distribuição dos casos internados, em relação aos bairros da cidade de Belém, verificou-se que o bairro do Guamá com 23,72% dos pacientes foi o que apresentou maior participação na internação por dengue. Este bairro é o mais populoso de Belém e também o que apresenta maior densidade populacional. Tais aspectos, certamente atuaram favoravelmente como fatores de risco para adquirir dengue. Apresenta também diversos problemas como ausência, quase absoluta de saneamento básico (fornecimento descontínuo de água encanada, ausência de rede de esgoto, etc.), grande número de favelas, coleta inadequada de lixo e a população armazena água para as atividades domésticas. Estes, portanto, são fatores que atuam favoravelmente no estabelecimento e manutenção dos criadouros do *Aedes aegypti* e, em consequência, da transmissão de dengue. Assim, é de se supor que a provável existência de criadouros locais com elevada densidade vetorial, associada com a elevada população humana vivendo em situação desfavorável, foram os principais responsáveis pela maior hospitalização de pacientes do Guamá. Certamente que a localização do HUIBB no bairro, também atuou positivamente, drenando pacientes para o hospital (VASCONCELOS, *et al.*, 1997).

Quanto ao sexo houve predominância, entre os pacientes internados, do sexo feminino com 55,5% dos pacientes hospitalizados. Tal fato, como anteriormente observado em diversas ocasiões no Brasil (TRAVASSOS DA ROSA, *et al.*, 2000; VASCONCELOS, *et al.*, 1998), deve estar vinculado ao maior tempo nos domicílios que as mulheres utilizam nas atividades do lar em relação aos homens. Apesar disso, diferença estatística significativa não foi observada na estratificação por sexo dos internados.

A correlação da faixa etária *versus* sexo foi maior em indivíduos jovens do sexo feminino com 41% dos pacientes internados, o que foi atribuído a maior permanência da mulher no domicílio ou peridomicílio. Tal diferença, entretanto, não mostrou significância estatística ($p = 0,7027$) entre essas variáveis.

O quadro apresentado pelos pacientes internados foi de febre do dengue ou febre clássica do dengue que é caracterizada como uma doença febril aguda autolimitada. De fato, o sintoma que ocorreu com maior frequência foi a febre em 95,1% dos internados. Mas febre é considerado, um sintoma presente em praticamente toda infecção aguda sistêmica e, no caso específico do dengue, pode se manifestar em diversas formas sindrômicas como síndrome febril indiferenciada, febre clássica do dengue, FHD, e as formas atípicas febris que se acompanham de miocardite, encefalite e/ou hepatite.

Além de que, diversos estudos no Brasil e no exterior evidenciaram que elevada proporção de indivíduos infectados não desenvolvem manifestações

clínicas visíveis ou perceptíveis. Em Cuba, no ano de 1977, foi estimado que ocorreram 9 casos assintomáticos para cada 10 casos de infecção sintomática (GUZMAN, *et al.*, 1990). Nesta situação, quase 50% dos indivíduos infectados mostraram-se assintomáticos. Com efeito, no Brasil, diversos estudos mostraram resultados semelhantes para a ocorrência de infecções inaparente (VASCONCELOS, *et al.*, 1993; 1998; 1999; TEIXEIRA, *et al.*, 2002).

Admite-se que a internação por dengue deve ser observada sempre que ocorrer formas graves como FHD, encefalites, formas atípicas como miocardites, hepatites, etc., ou que os pacientes apresentem quadro de desidratação causada por vômitos e diarreia. Na casuística deste estudo, nenhuma forma severa foi observada. Vômitos só ocorreram em 27,8% dos pacientes e não se observou a presença de diarreia. Portanto, é possível que febre, cefaléia, mialgias e artralgias, os sintomas mais prevalentes, tenham atuado em conjunto, favorecendo a internação desses pacientes, que *a priori* o quadro clínico apresentado pelos mesmos não indicava a necessidade de internação. A análise dos sintomas em função do tempo de hospitalização mostrou que os sintomas mais agudos apresentados pelos pacientes não mostraram diferenças estatísticas significativas nos pacientes internados por até 3 dias em comparação aos hospitalizados por mais de 3 dias (Tabela 7).

Finalmente, a análise da média de permanência hospitalar para dengue nos pacientes internados no HUIBB, mostrou um tempo médio de 4,6 dias. A comparação deste com o de outras doenças infecciosas febris agudas atendidas

no mesmo hospital e no mesmo período, como hepatites, leptospirose, malária, pneumonia, meningites e meningoencefalites, mostra que o dengue foi a doença que apresentou o menor tempo de hospitalização, apesar de que 39 (27%) pacientes tenham ficado hospitalizados por mais de 5 dias, enquanto que o SUS recomenda que no caso de dengue clássico a hospitalização deve ser no máximo de 3 dias (Tabela 8). Assim, ainda que o tempo médio de permanência hospitalar por dengue tenha sido o mais baixo entre diversas doenças infecciosas febris agudas, ainda é elevado considerando a apresentação clínica dos pacientes estudados. No entanto, se observou na série estudada que há uma tendência de redução do número de internações por dengue, como foi observado em 2001 quando apenas 18 pacientes foram hospitalizados.

CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES

- a) O sintoma predominante entre os pacientes hospitalizados por dengue no HUIBB foi febre;
- b) A febre juntamente com cefaléia, mialgia e artralgia foram os sintomas associados com a internação por dengue. Entre esses sintomas, observou-se correlação positiva da febre com outros sintomas durante a hospitalização;
- c) Neste estudo o tempo médio de hospitalização (4,6 dias) ficou acima da média de permanência sugerida pelo SUS para a febre clássica do dengue que é de três dias. No entanto, o dengue foi a doença infecciosa febril aguda que apresentou menor tempo de internação, quando comparado com malária, hepatite, leptospirose, pneumonias, meningites e meningoencefalites;
- d) Finalmente, observou-se que a hospitalização poderia ser desnecessária e o tratamento realizado a nível ambulatorial. Mas, a tendência observada é de diminuição do número de internações e do tempo médio de permanência hospitalar por dengue clássico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARNES, W. J. S.; ROSEN, L. Fatal hemorrhagic disease and shock associated with primary dengue infection on a Pacific Island. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 23, p. 495-506, 1974.

BEATY, B. J.; CLISHER, C. H.; SHOPE, R. E. Arboviruses. In: SCHIMDT, N. J.; EMMOUS, E. W. **Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections**. 6. ed. Washington: American Public Health Association, 1989. p. 797-855.

BHAMARAPRAVATI, N. Pathology of dengue infection. In: GLUBER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997. p. 115-132.

BHAMARAPRAVATI, N.; TUCHINDA, P.; BOONYAPAKNAVIK, V. Pathology of Thailand hemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. **Ann. Trop. Med. Parasit.**, n. 61, p. 500-10, 1991.

BHAMARAPRAVATI, N.; YOKSAN, S. Live attenuated tetravalent dengue vaccines. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997. p. 367-377.

BUNDO, K.; IGARASHI, A. Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. **J. Virol. Meth.**, n. 11, p. 15-22, 1985.

BURKE, D. S. Rapid methods in the laboratory diagnoses of dengue virus infections. In: PANG, T.; PATHMANANATHAN, R. **Proceedings of the International Conference on Dengue/Dengue Hemorrhagic fever**. Kuala Lumpur: University of Malaya, 1983. p. 72-84.

BURKE, D. S.; NISALAK, A.; GENTRY, M. K. Detection of *flavivirus* antibodies in human serum by epitope-blocking immunoassay. **J. Med. Virol**, n. 23, p. 165-173, 1987.

BURKE, D. S.; NISALAK, A.; USSERY, M. A. Antibody capture immunoassay detection of Japanese encephalitis virus immunoglobulin M and G antibodies in cerebrospinal fluid. **J. Clin. Microbiol**, n. 16, p. 1034-1042, 1982.

CALISHER, C. H.; KARABATSOS, N.; DALRYMPLE, J. M., *et al.* Antigenic relationships between *flaviviruses* as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. **J. Gen. Virol**, n. 70, p. 37-43, 1989.

CARDOZA, M. J.; TIO, P. H. Dot enzyme immunoassay: alternative diagnostic aid for dengue fever and dengue hemorrhagic fever. **Bull World Hlth Org**, n. 69, p. 741-745, 1991.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R.; RICE, C. M. Flavivirus genome organization, expression and replication. **Ann. Rev. Microbiol**, n. 44, p. 649-88, 1990.

CHAN, S-Y; KAUTNER, I. M.; LAM, S-K. The influence of antibody levels in dengue diagnosis by polymerase chain reaction. **J. Virol. Methods**, n. 49, p. 315-22, 1994.

CHAN, S-Y; TSASY, T. F.; PERIKOV, Y.; MONATH, T. P. Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization Meeting. **Vaccine**, n. 15, p. 1494-1502, 1997.

CHIMELLI, L.; DUMAS HAHN, M.; BARRETTO NETTO, M., *et al.* Dengue: neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. **Clin. Neuropath**, n. 9, p. 157-162, 1990.

CHUNGUE, E.; MARCHÉ, R.; PLICHART, J.; BOVIN, J. P.; ROUX, J. Comparison of immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assay (IgG-ELISA) and hemagglutination inhibition (HI) test for the detection of dengue antibodies. Prevalence of dengue IgG-ELISA antibodies in Tahiti. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, n. 83, p. 708-11, 1989.

CLARKE, D. H.; CASALS, J. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 7, p. 561-577, 1958.

CUNHA, R. V. **Estudo soro-epidemiológico sobre dengue em escolares do Município de Niterói, Rio de Janeiro, 1991.** Rio de Janeiro, 1993. 130 p. Dissertação de mestrado, Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical do Inst. Oswaldo Cruz.

DÉGALLIER, N., *et al.* Avaliação do risco de transmissão silvestre da dengue no Brasil. **FUNASA**, n. 10, p. 13-15, 2001. Notas prévias e resumos de pesquisas.

DÉGALLIER, N.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C., *et al.* La dengue et ses vecteurs au Brésil. **Bull. Soc. Path.** n. 89, p. 128-136, 1996.

DIETZ, V. J., *et al.* Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. **Am. J. Epidemiol.**, n. 131, p. 693-701, 1990.

DIETZ, V. J.; GUBLER, D. J.; ORTIZ, S. The 1986 dengue fever outbreak in Puerto Rico. **Dengue Surveil.** Summer, n. 40, p. 1-2, 1987.

DIETZ, V. J.; NIEBURG, P.; GUBLER, D. J., *et al.* Diagnosis of measles by clinical case definition in dengue-endemic areas: Implications for measles surveillance and control. **Bull. World Hlth. Org.**, n. 70, p. 745-750, 1992.

DOMINGUEZ, M. N. Current DF/DHF prevention and control programme in the Philippines. **Dengue Bullentin**, n. 21, p. 41-46, 1997.

EHRENKRANZ, N. J.; VENTURA, A. K.; QUADRADO, R. R., *et al.* Pandemic dengue in Caribbean countries and southern United States – past, present and potential problems. **N. Eng. J. Med.**, n. 285, p. 1460-1469, 1971.

FIGUEIREDO, L. T. M.; CAVALCANTE, S. M. B.; SIMÕES, M. C. A dengue serologic survey of school children in Rio de Janeiro, Brazil, 1986 and 1987. **Bull. Pan. Amer. Hlth. Org.** n. 24, p. 217-25, 1990.

FIGUEIREDO, L. T. M.; FONSECA, B. A. L. Dengue. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. cap. 13, p. 201 - 214.

FIGUEIREDO, L. T. M.; OWA, M. A.; CARLUCCI, R. H.; DAL FABRO, A. L., *et al.* Encuesta serológica sobre el dengue em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. **Bol. Ofic. Sanit. Panam**, n. 118, p. 499-509, 1995.

FIGUEIREDO, L. T. M.; OWA, M. A.; CARLUCCI, R. H.; OLIVEIRA, L. Estudo sobre diagnóstico laboratorial e sintomas do dengue, durante epidemia ocorrida na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, n. 34, p. 121-130, 1992.

FNS. Fundação Nacional da Saúde. Ministério da Saúde. **Centro Nacional de Epidemiologia**. Brasília: FUNASA, 2001. p. 7-11.

FNS. Fundação Nacional da Saúde. Ministério da Saúde. **Dengue no Brasil**. Brasília: FUNASA, 1998. (mimeog.)

FRANCO, O. **História da febre amarela no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 1976. 208 p.

GEORGE, R.; LUM, L. C. S. Clinical spectrum of dengue infection. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997. p. 89-113.

GILL, K. S.; BORA, D.; BHARDWAJ, M., *et al.* Dengue outbreak in Ludhiana (Punjab), India, 1996. **Dengue Bulletin**, n. 21, p. 47-51, 1997.

GOMEZ-DANTES, H. G.; KOOPMAN, J. S.; ADDY, C. L., *et al.* Dengue epidemics on the Pacific Coast of Mexico. **Internat. J. Epidemiol.**, n. 17, p. 178-186, 1988.

GREEN, S.; KURANE, I.; EDELMAN, R. Dengue virus-specific human CD4 + T-Lymphocyte responses in a recipient of live-attenuated dengue virus type 1 vaccine: bulk culture proliferation, clonal analysis, and precursor frequency determination. **J. Virology**, n. 76, p. 5962-5967, 1993.

GUBLER, D. J. Aedes aegypti and Aedes aegypti-borne disease control in the 1990: Top Down or Bottom Up. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 40, p. 571-78, 1989.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin. Microbiol. Rev.** n. 13, p. 480-496, 1998.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In: GUBLER, D. S.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997a.

GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever: a global public health problem in the 21st Century. **Dengue Bulletin**, n. 21, p. 1-15, 1997b.

GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. In: CHIN, *et al.* _____ . Nova York: Cab. International, 1997.

GUZMAN, M. G.; KOURY, G. P.; BRAVO, J. Dengue hemorrhagic fever in Cuba II clinical investigations. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, n. 78, p. 239-41, 1984.

GUZMAN, M. G.; KOURY, G. P.; MARTINEZ, E., *et al.* Clinical e sorologic study of Cuba children With dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). **Bull. Pan. Am. Hlth. Org.**, n. 21, p. 270-229, 1987.

HÁ, D. Q.; HUAN, T. Q. Dengue activity in Viet Nam and its control programme, 1997-1998. **Dengue Bulletin**, n. 21, p. 35-40, 1997.

HALL, W. C.; CROWELL, T. P.; WATTS, D. M., *et al.* Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalism – fixed paraffin- embedded human liver by immunohistochemical analysis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 45, p. 408-17, 1991.

HALSTEAD, S. B. Dengue hemorrhagic fever. A public health problem and a field for research. **Bull. World. Hlth. Org.**, n. 58, p. 1-21, 1980.

HALSTEAD, S. B. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue. Challenges to molecular biology. **Science**, n. 239, p. 476-81, 1988.

HALSTEAD, S. B. The Pathogenesis of dengue: Molecular Epidemiology in infections disease. **Am. J. Epidem.**, n. 114, p. 632-48, 1981.

HALSTEAD, S. B. The XXth Centruy dengue pandemic: need for surveillance and research. **World Hlth. Statist. Quart.**, n. 45, p. 292-298, 1992.

- HALSTEAD, S. B.; NIMMANNITYA, S.; MARGIOTTA, M. R. Dengue and chikungunya virus infection in men in Thailand, 1962-1964 II. Observations on disease in out patients. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 18, p. 972-983, 1969.
- HALSTEAD, S. B.; ROJANASUPHOT, S.; SANGKAWIBHA, N. Original antigenic sin in dengue. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 32, p. 145-156, 1983.
- HAMMON, W. M.; RUDNICK, A.; SATHER, G. E. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. **Science**, n. 131, p. 1102-03, 1960.
- HAYES, C. G.; MANALOTO, C. R.; GONZALEZS, A.; RANOA, C. P. Dengue Infections in the Philippines: clinical and virological findings in 517 hospitalized patients. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 39, p. 110-116, 1998.
- HENCHAL, E. A.; GENTRY, M. K.; MCCOWN, J. M.; BRANDT, W. E. Dengue virus-specific and flavivirus group determinates identified with monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 31, p. 830-6, 1982.
- HENCHAL, E. A.; PUTNAK, J. R. The dengue viruses. **Rev. Clin. Microbiol.** n. 3, p. 376-96, 1990.
- HOTTA, S. Fifty years of dengue research. In: UREN, M. F.; KEY, B. H. **Proceedings of 6th Symposium Arbovirus Research in Australia, Queensland.** Brisbane: Institute of Medical Research, 1993. p. 116-121.
- HOTTA, S.; KIMURA, R. Experimental studies on dengue (I). Isolation, identification and modification of the virus. **J. Infected. Dis.**, n. 90, p. 1-9, 1952.
- IBGE. **Anuário Estatístico - 1996.** Rio de Janeiro, 1998. v. 57, p. 1, 1-8.

IBGE. **CENSO:** Contagem da população, Resultados relativos a sexo da população e situação da unidade domiciliar - 1996. Rio de Janeiro: IBGE, v. 1, 1997.

IGARASHI, A. Isolation of a Singhs *Aedes albopictus* cell clone sensitive to dengue and Chikungunya viruses. **J. Gen. Virol.**, n. 40, p. 531-44, 1978.

INNIS, B.L. Antibody response to dengue virus infection. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in North, North-East and Central India. **Dengue Bull.**, n. 21, p. 84-92, 1997.

KALRA, N. L.; KAUL, S. M.; RASTOGI, R. M. Prevalence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* – vectors of dengue and dengue haemorrhagic fever in North, North-East and Central India. **Dengue Bulletin.** n. 21, p. 84-92, 1997.

KARABATSOS, N. International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates. **Am. Pub. Hlth. Assoc. San Antonio**, n. 1041, p. 1985.

KILLEN, H.; SULLIVAN, A. Detection of dengue virus by in situ hybridization. **J. Virol. Meth.**, n. 41, p. 135-146, 1993.

KIMURA, R.; HOTTA, S. Studies on dengue fever (VI). On the inoculation of dengue virus in mice. **Nippon Igaku**, n. 3379, p. 264-268, 1944.

KOURI, G. P.; GUZMAN, M. G.; BRAVO, J. R.; TRIANA, C. Dengue emorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuba epidemic, 1981. **Bull. World Hlth. Org.**, n. 67, p. 375-80, 1987.

KUBERSKI, T.; ROSEN, L.; REED, D.; MATAIKA, J. Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type 1 infections with hemorrhagic manifestations in Fiji. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 26, p. 775-783, 1977.

KUNO, G. Factors influencing the transmission of dengue viruses. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997.

KUNO, G. Review of the factors modulating dengue transmission. **Epidemiol. Rev.**, n. 17, p. 321-335, 1995.

KUNO, G.; GOMEZ, I.; GUBLER, D. J. Detecting artificial anti-dengue IgM complexes using a enzymelinked immunosorbent assay. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 36, p. 153-9, 1987.

KURANE, I.; ENNIS, F. A. Immunopathogenesis of dengue virus infections. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997. p. 273-290.

KURANE, I.; INNIS, B. L.; NIMMANNITYA, S., *et al.* Activation of T lymphocyte in dengue viruses infections: high levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD8, interleukin 2 and interferon gamma in sera of children With dengue. **J. Clin. Investig.**, n. 88, p. 1473-1480, 1991.

KURANE, I.; MADY, B. J.; ENNIS, F. A. Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. **Rev. Med. Virology**, n. 1, p. 211-221, 1991.

LANCIOTTI, R. S.; CALISHER, C. H.; GUBLER, D. J., *et al.* Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **J. Clin. Microbiol.**, n. 30, p. 545-51, 1992.

LOPEZ-CORREA, R. H.; MOORE, C. G.; SATHER, G. E., *et al.* The 1977 dengue epidemic in Puerto Rico: epidemiologic and clinical observations. Washington: **PAHO Scientific Publication**, n. 375, p. 60-67, 1979.

LUCIA, H. L.; KANGWANPONG, D. Identification of dengue virus-infected cells in paraffin-embedded tissue using in situ polymerase chain reaction and DNA hybridization. **J. Virol. Meth.**, n. 48, p. 1-8, 1994.

LUM, L. C.; LAM, S. K.; CHOY, Y. S.; GEORGE, R., *et al.* Dengue encephalitis: a true entity? **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 54, p. 256-259, 1996.

MARIANO, F. A dengue: considerações à cerca de sua incursão no Rio Grande do Sul, em 1916. **Arch. Bras. Med.**, n. 8, p. 272-277, 1917.

MARZOCHI, K. B. F. Dengue in Brazil: situation, transmission and control – proposal for ecological control. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, n. 89, p. 235-45, 1994.

MEIKLEJOHN, G.; ENGLAND, B.; LENNETTE, E. H. Adaptation of dengue virus strains in unweaned mice. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 1, p. 51-8, 1952.

MIGOWSKI, E., *et al.* **Dengue: tratamento ambulatorial e hospitalar**. Rio de Janeiro: Virtual Books, 2003. Disponível em: <http://www.somerj.com.br/art_cient/03_dengue.htm>. Acesso em: 17 set. 2003.

MONAH, T. P. Flavivírus (Yellow Fever Dengue, Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). In: MADELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4. ed. New York: Churchill livingstone, 1995. cap. 131, p. 1465 - 1474.

MONAH, T. P.; BALLINGER, M. E.; MILLER, R. B.; SALAM, J. J. Detection of yellow fever viral RNA by nucleic acid hybridization and viral antigen immunohistochemistry in fixed human liver. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 40, p. 663-668, 1989.

MONATH, T. P.; LINDSEY, H. S.; NUCKOLLS, J. G.; CHAPPELL, W. A.; HENDERSON, B. E. Comparison of methods for removal of nonspecific inhibitors of arbovirus hemagglutination. **Applied. Microbiol.**, n. 20, p. 748-752, 1970.

MONDET, B.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C. Los riesgos d'epidémisation urbaine de la fièvre jaune au Brésil pour les vecteurs de la dengue *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. **Bull. Soc. Path.**, n. 89, p. 107-114, 1996.

MORITA, K.; TANAKA, M.; IGARASHI, A. Rapid identification of dengue virus serotypes by using polimerase chain reaction. **J. Clin. Microbios.** n. 2, p. 2107-10, 1991.

MS. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Casos de Dengue Notificados no Brasil.** Brasília: FUNASA, 2001.

MS. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Programa Nacional de Controle de Dengue.** Brasília: FUNASA, 2002. p. 16-18.

MS. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Dengue no Brasil,** Brasília: FUNASA, 1990. (mimeog.)

MS. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Plano de erradicação do Aedes aegypti.** Brasília: FUNASA, 1995a. (mimeog.)

MS. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Programa de Controle da Febre Amarela e do Dengue.** Brasília: FUNASA, 1995b. (mimeog.)

NELSON, M. Control of dengue vectors in the Americas. In: TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; ISHAK R. **Virologica 91/II Simpósio Internacional sobre**

Arbovírus dos Trópicos e Febres Hemorrágicas. Belém: Instituto Evandro Chagas, 1994.

NIMMANNITYA, S. Dengue Hemorrhagic fever: Diagnoses and management. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever.** London: Cab. Internacional, 1997.

NIMMANNITYA, S.; HALSTEAD, S. B.; COHEN, S. N.; MARGIOTTA, R. Dengue and Chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 18, p. 954-971, 1969.

NOBRE, A.; ANTEZANA, D.; TAUILL, P. L. Febre amarela e dengue no Brasil: epidemiologia e controle. **Rev. Soc. Bras. Medicina Tropical**, n. 27, Supl. 3, p. 59-66, 1994.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; LAMPE, E.; SCHATZMAYR. Isolation of dengue type 2 in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, n. 85, p. 253, 1990.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G., *et al.* Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil, 1986-1988. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, n. 94, p. 297-304, 1999.

OPS. Dengue and dengue haemorrhagic fever in Venezuela. **Dengue Newsletter.** n. 19, p. 33-4, 1995.

OSANAI, C. H.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TANG, A. T.; AMARAL, R. S., *et al.* Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, n. 25, p. 53-4, 1983.

PAHO. **Control and eradication of *Aedes Aegypti*. Resolution XXVI of the XXXI meeting of Directory Comicial of Pan American Health Organization.** Washington: Scientific publication, 1985.

PAHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: guidelines for prevention and control. **Scientific Publication**, Washington, n. 548, p. 109, 1994.

PATEY, O.; OLLIVAUD, L.; BREUIL, J.; LAFAIX, C. Unosual neurologic manifestations occurring during dengue fever infection. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 48, p. 793-802, 1993.

PEDRO, A. O Dengue em Nictheroy. **Brazil Médico**, n. 37, p. 173-177, 1923.

PINHEIRO, F. P.; CORBER, S. J. Global situation of dengue and dengue hemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. **World Hlth. Statist. Quart.**, n. 50, p. 161-169, 1997.

PINHEIRO, F. P.; NELSON, M. Guidelines for the prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever in the Américas. In: HALSTEAD, S. B.; GOMEZ-DANTES, H. **Dengue: a Word Wide problem, a commou strategy.** Mexico-DF: Ministry of Health, 1992.

PINHEIRO, F. P.; NELSON, M. Reemergence of dengue and emergence of dengue hemorrhagic fever in the Americas. **Dengue Bulletin**, n. 21, p. 16-24, 1997.

PIRES NETO, R. J., *et al.* Genotipagem de vírus Dengue 1 e 2 isolados no Brasil entre 1996 e 2001. **XXXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** Ribeirão Preto-SP, n. 35, p. 83, 2002.

PRATA, A.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TEIXEIRA, G., *et al.* Conduas terapêuticas e de suporte no paciente com dengue hemorrágico. **Inf. Epidemiol. SUS**, n. 6, p. 87-101, 1997.

QIU, F-X; CHEN, Q-Q; HO, Q-Y; CHEN; W-Z; ZAHO, B-W. The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in the People's of China. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 44, p. 364-370, 1991.

QIU, F-X; GUBLER, D. J.; LIU; CHEN; Q-Q. Dengue in China: A clinical review. **Dengue Newsletter**, n. 19, p. 13-25, 1995.

REIS, T. J. A febre do dengue em Curitiba. **Gaz. Med. Bahia**, n. 28, p. 263-266, 1896.

REITER, P.; GUBLER, D. J. Surveillance and control of urban dengue vectors. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997.

RICO-HESSE, R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses types 1 and 2 in nature. **Virology**, n. 174, p. 479-493, 1990.

RICO-HESSE, R.; HARRISON, L. M.; SALAS, R. A., *et al.* Origins of dengue type 2 associated with increased pathogenicity in the Americas. **Virology**, n. 230, p. 244-251, 1997.

RIGA-PEREZ, J. G.; GUBLER, D. J. Surveillance for dengue and dengue hemorrhagic fever. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997.

RODHAIN, F. The role of monkeys in the biology of dengue and yellow fever: Comparative. **Immunol. Microbiol. Infect. Dis.**, n. 14, p. 9-19, 1991.

RODHAIN, F.; ROSEN, L. Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. In: GUBLER, D. J; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab International, 1997.

ROSEN, L. *et al.* Recovery of virus from liver of children with fatal dengue: reflections on the pathogenesis of the disease and its possible analogy with that of yellow fever. **Res. Virol.**, n. 140, p. 351-360, 1989.

ROSEN, L. The Emperor's new clothes revisited or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 26, p. 337-43, 1977.

ROSEN, L.; GUBLER, D. J. The use of mosquitoes to detect and propagate dengue viruses. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 23, p. 1153-60, 1970.

ROTHMAN, A. L. Viral pathogenesis of dengue infections. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997.

RUDNIK, A.; LIM, T-W. Dengue fever studies in Malaysia. **Bulletin from the institute for medical research**, Malaysia. Kuala Lumpur, 1986. 241 p.

SABIN, A. B.; SCHLESINGER, R. W. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. **Science**, n. 101, p. 640-2, 1945.

_____. Research on dengue during World War II. **An. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 1, p. 30-50, 1952.

SANGKAWIBHA, N.; ROJANASUPHOT, S.; AHANDRICK, S. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak, **Am. J. Epidemiol**, n. 120, p. 652-669, 1984.

SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. Na outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, n. 81, p. 245-6, 1986.

SCHLESINGER, R. W.; FRANKEL, J. W. Adaptation of the "New Guinea B" strain of dengue virus to suckling and adult mice: a study in viral variation. **An. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 1, p. 66-77, 1952.

SCOTT, R. M.; RUSSEL, P. K. Complement fixation blocking activity anti-dengue IgM antibody. **J. Immunol.**, n. 109, p. 875-877, 1972.

SHOPE, R. E. The use of a hemagglutination-inhibition test to follow antibody response after arthropodborne virus infection in a community of forest animals. **An. Microbiol. Rio de Janeiro**, n. 11, p. 167-71, 1963.

SHOPE, R. E.; SATHER, G. E.; Arboviruses. In: LENNETTE, E. H.; SCHMIDT, N. J. **Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections**. 5. ed. Washington: American Public Health Association, 1979. 1138 p.

SMITH, C. E. G. The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. **J. Trop. Med. Hyg.**, n. 59, p. 243-252, 1956.

SOPER, F. L. The status of *Aedes aegypti* eradication and yellow fever in the Americas. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 14, p. 887-891, 1965.

SUMARMO, H. W.; JAHJA, E.; GUBLER, D. J.; SUHARYONO, W.; SORESEN, K. Clinical observations on virologically confirmed fatal dengue infections Jakarta, Indonesia. **Bull. World. Hlth. Org.**, n. 61, p. 693-701, 1983.

SUMARMO, H. W.; JAHJA, E.; GUBLER, D. J.; SUTOMENGOLLO, T. S.; SAROSO, J. S. Encephalopathy associated with dengue infection. **Lancetti**, p. 449-450, 1978.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L. Porque devemos, de novo, erradicar o *Aedes aegypti*. **Ciência & Saúde Coletiva**, n. 1, p. 122-135, 1996.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; COSTA, M. C. N.; FERREIRA, L. D. A. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. **Trop. Med. Internat. Health**, n. 7 (9), p. 757-762, 2002.

TESH, R. B. A method for the isolation and identification of dengue viruses, using mosquito cell cultures. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 28, p. 1053-1059, 1979.

THEIN, S.; AASKOV, J.; MYINT, T. T., *et al.* Changes in levels of anti-dengue virus IgG subclasses in patients with disease of varying severity. **J. Med. Virol.**, n. 40, p. 102-106, 1993.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; ROCHA, J. M.; SILVA, O. V., *et al.* Surto de dengue em Boa Vista, território de Roraima, Brasil/Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**, n. 14, p. 93-104, 1982.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S., *et al.* **Os arbovírus no Brasil: generalidades, métodos e técnicas de estudo**. Belém: Instituto Evandro Chagas, 1994 (Documento Técnico, 2).

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; PINHEIRO, F. P., *et al.* Arboviroses. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias. Enfoque amazônico**. Belém: CEJUP, 1997a.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S., *et al.* Dengue. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias**. Enfoque Amazônico. Belém: CEJUP, 1997b.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S., *et al.* Epidemic of dengue fever in the metropolitan area of Belém, Pará, Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, n. 6, v. 3, p. 298-301, 2000.

VASCONCELOS, P. F. C. **Estudo das epidemias de dengue: uso e significado dos inquéritos sorológicos transversais**. Salvador, Bahia: Universidade Federal da Bahia, 1999. Tese de doutorado.

VASCONCELOS, P. F. C.; LIMA, J. W. O.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A., *et al.* Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará, 1994: Inquérito soropidemiológico aleatório. **Rev. Saúde Pública São Paulo**, n. 32, v. 5, p. 447-457, 1998b.

VASCONCELOS, P. F. C.; MENESES, D. B.; MELO, L. P., *et al.* A large epidemic of dengue fever with dengue hemorrhagic cases in Ceará State, Brazil, 1994. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, n. 37, v. 3, p. 253-255, 1995.

VASCONCELOS, P. F. C.; RODRIGUES, S. G.; DÉGALIER, N., *et al.* An epidemic of sylvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil, 1993-1994: epidemiologic and entomologic findings. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 57, p. 132-137, 1997.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; COELHO, I. C. B., *et al.* Central nervous system involvement in dengue. Three serologically confirmed cases in Fortaleza, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, n. 40, v. 1, p. 35-39, 1998a.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; DÉGALIER, N. *et al.* Clinical and ecoepidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazon. **J. Braz. Assoc. Advanc. Sci.**, n. 44, p. 117-124, 1992.

VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S., *et al.* Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína, Tocantins, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, n. 35, v. 2, p. 141-148, 1993.

VORNDAM, V.; KUNO, G. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. London: Cab. International, 1997.

WANGROONGSARB, D. Y. Dengue control through Schoolchildren in Thailand. **Dengue Bulletin**, n. 21, p. 52-62, 1997.

WENJIE, W. Control of dengue/dengue haemorrhagic fever in China. **Dengue Bulletin**, n. 21, p. 25-29, 1997.

WESTAWAY, E. G.; BRITON, M. A.; GAIDAMOVICH, S. Y., *et al.* Flaviviridae. **Intervirology**, n. 24, p. 183-192, 1985.

WHO. **Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control**. Geneva: WHO, 1986.

WHO. **Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control**. 2. ed. Geneva: WHO, 1997.

ZAGNE, S. M. O.; ALVES, V. G. F.; NOGUEIRA, R. M. R., *et al.* Dengue hemorrhagic fever in the State of Rio de Janeiro, Brazil. A study of 56 confirmed cases. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, n. 88, p. 677-9, 1994.

ANEXO A
FORMULÁRIO

Idade
Sexo

ANEXOS

ANEXO B
FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO NORMAL
 UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Hospital Universitário João de Barros Barreto

FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO NORMAL	Nome:					Mat.:
	Data do Nascimento	Sexo	Cor	Est. Civil	Naturalidade	Profissão
	Filiação					
	Procedência		Doc. da Instituição			Cart. Profissional
	Segurado					Grau de Parentesco
1ª. Admissão AMB <input type="checkbox"/> HOSP <input type="checkbox"/>	Data e Hora da Admissão					Doc. de Internação
	Residência Atual					
	Responsável					Grau de Parentesco
	Residência					
	Clínica			Enf.	Lto.	Rubrica do Func.
2ª. Admissão AMB <input type="checkbox"/> HOSP <input type="checkbox"/>	Data e Hora da Admissão					Doc. de Internação
	Residência Atual					
	Responsável					Grau de Parentesco
	Residência					
	Clínica			Enf.	Lto.	Rubrica do Func.
3ª. Admissão AMB <input type="checkbox"/> HOSP <input type="checkbox"/>	Data e Hora da Admissão					Doc. de Internação
	Residência Atual					
	Responsável					Grau de Parentesco
	Residência					
	Clínica			Enf.	Lto.	Rubrica do Func.
Retificações dos Registros e Anotações	Perímetro da Residência					



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COORDENADORIA DE ATIVIDADES ACADÊMICAS
DIVISÃO DE PESQUISA E EXTENSÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO C - TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa analisou no dia 11/09/03 o projeto de pesquisa intitulado "**Dengue: causas de internação em um Hospital de referência no Pará/ 1997 - 2001**", desenvolvido por Claudete Teles Ribeiro, sob a orientação do Dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolvê-lo nesta instituição.

Belém, 11 de setembro de 2003

Dr. EDUARDO LEITÃO MAIA

Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa/ HUIBB/UFGPA

