



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM PATOLOGIA

FRANCISCA RAIMUNDA FELIZARDO GUERREIRO AZIN

DINÂMICA DO PERFIL HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DOS PACIENTES COM DENGUE INTERNADOS NO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS EM FORTALEZA – CEARÁ NO PERÍODO DE JANEIRO A MAIO DE 2008.

FORTALEZA

2010

FRANCISCA RAIMUNDA FELIZARDO GUERREIRO AZIN

DINÂMICA DO PERFIL HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DOS PACIENTES COM DENGUE INTERNADOS NO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS EM FORTALEZA – CEARÁ NO PERÍODO DE JANEIRO A MAIO DE 2008.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Curso de Pós-Graduação em Patologia, como requisito para obtenção do título de mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho

Co-orientadora: Prof^a Dra Danielle Malta Lima

FORTALEZA
2010

A99d Azin, Francisca Raimunda Felizardo Guerreiro
Dinâmica do perfil hematológico e bioquímico dos pacientes com dengue internados no Hospital São José de doenças infecciosas em Fortaleza – Ceará no período de janeiro a maio de 2008/ Francisca Raimunda Felizardo Guerreiro Azin. – Fortaleza, 2010.
94 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Mestrado em Patologia. Fortaleza, Ceará.

1. Dengue 2. Técnicas e Procedimentos de Laboratório 3.
Diagnóstico Clínico I. Coelho, Ivo Castelo Branco (orient.) II.
Lima, Danielle Malta (co-orient.) III. Título.

CDD:616.91852

FRANCISCA RAIMUNDA FELIZARDO GUERREIRO AZIN

DINÂMICA DO PERFIL HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DOS PACIENTES COM DENGUE INTERNADOS NO HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS EM FORTALEZA – CEARÁ NO PERÍODO DE JANEIRO A MAIO DE 2008.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Curso de Pós-Graduação em Patologia, como requisito para obtenção do título de mestre em Patologia

Aprovado em: ____/____/ 2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Dr^a. Maria da Silva Pitombeira
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares
Hospital São José de Doenças Infecciosas

Prof. Dr. José Ajax Queiroz
Universidade Federal do Ceará

Dedico a realização deste trabalho ao meu esposo Antonio Azin
Sobrinho, companheiro de todas as horas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ivo Castelo Branco pela sua acolhida, paciência e ensinamentos como orientador.

À Profª Dra. Danielle Malta Lima pela sua ajuda e companheirismo como co-orientadora.

A Profª Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves pela sua amizade, apoio, companheirismo e presença constante durante toda a fase final dessa dissertação.

A amiga Dra. Alana Montenegro por seus conselhos e sua ajuda inestimável.

Aos amigos Dr. Herivaldo Silva, Dra. Juraci Petrola, Dra. Vânia Barreto e Dr. Franklin pelo incentivo constante durante este trabalho.

À Dra. Luciana Maria de Barros Carlos, Dra Márcia Maria Bruno e Dr. Gentil Galiza pelo apoio e compreensão no decorrer deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Naidu Talapala pelo seu apoio e ajuda no decorrer deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ajax pelos conselhos construtivos.

A minha querida Dra. Helena Pitombeira pelos conselhos e ensinamentos inigualáveis, todo meu respeito e admiração.

Ao Professor Dr. José Murilo de Carvalho Martins pelos ensinamentos de grande importância na minha formação em hematologia.

Aos meus amigos Marcos Antonio, Eunice, Ana Luísa, Vitória e Vinícius pelo apoio.

Aos colegas de trabalho do laboratório de Hematologia do HEMOCE: Michely, Neto, Ivoneide, Valéria, Kátia, Sueli pelo incentivo.

Ao Dr. Adalberto de Jesus Dórea do Labpasteur/DASA pela compreensão.

Aos meus colegas do Labpasteur: Susana, Socorro, Jânio Emanuel, Bete, Karine, João Paulo, Alessandra e Amanda pelo apoio e compreensão

Aos meus filhos Alexandre, Emília e Mariana pelo apoio e incentivo.

À Carlivânia Bezerra pela colaboração e disponibilidade.

À Darcielle pela colaboração.

À Coordenação do Mestrado em Patologia, obrigada pelo apoio.

À Paula, secretária do Mestrado, obrigada pela disponibilidade.

“Deus quer,
O homem sonha,
a obra nasce”

Fernando Pessoa

RESUMO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo de 154 pacientes com diagnóstico clínico e sorológico de dengue internados em um hospital público terciário, de referência em doenças infecto-contagiosas, em Fortaleza-Ce, no período de janeiro a maio de 2008. O objetivo foi correlacionar exames laboratoriais, sintomas e sinais de alerta dentro da evolução cronológica da dengue, observando suas frequências nas formas mais graves para que se possa ajudar nas tomadas de conduta terapêuticas mais eficazes. A idade dos pacientes variou de 2 a 85 anos. A amostragem foi dividida em dois grupos: pacientes < 15 anos (n=66) e ≥15 anos (n=88). Na classificação clínica, por se tratar de pacientes de um hospital terciário, predominou a FHD (58,4%) seguido de DG (28,6%) e de DC (13%). Nos pacientes com DC foi observado alterações laboratoriais importantes como plaquetopenia e elevação nas transaminases, que motivaram suas internações. As principais alterações laboratoriais encontradas na FHD foram: plaquetopenia, hemoconcentração, elevação de transaminases. Resultados semelhantes foram observados no DG, no entanto hemoconcentração não foi detectada. Os sinais de alarme foram verificados com maior frequência nas duas formas graves da dengue. Na DG, nos grupos <15 anos e ≥15 anos foram observados respectivamente manifestações hemorrágicas: 55,55%, 69,23%; dor abdominal intensa e contínua: 72,22%, 65,38%; tontura postural: 11,11%, 23,08%; vômitos: 61,10%, 38,40%. Na FHD nas faixas etárias <15 anos e ≥15 anos apresentaram respectivamente manifestações hemorrágicas: 52,27%, 65,22%; dor abdominal intensa e contínua: 97,73%, 71,74%; tontura postural: 9,09%; 43,48%; vômitos: 81,80%; 58,70%. Estes resultados dentro da evolução cronológica da doença foram importantes, independente da forma clínica da dengue e da faixa etária. As alterações laboratoriais foram na sua maioria a partir do 3º dia sendo mais evidentes no 5º dia e com restabelecimento dos valores até o 11º dia. A detecção dos sinais de alerta em dengue dentro desta cronologia foi importante para a caracterização clínica de pacientes com FHD e DG. Portanto, esses resultados são relevantes na avaliação da doença, pois estas alterações e a detecção dos sinais de alerta dentro da evolução cronológica da doença podem ser utilizados como sinalizadores para as formas mais graves e ajudar precocemente na tomada de conduta terapêutica eficaz para o paciente.

Palavras-chave: Dengue. Diagnóstico Laboratorial. Prognóstico Clínico Dinâmico. Diagnóstico Clínico.

ABSTRACT

This is an observational, descriptive and retrospective study of 154 patients who have been diagnosed clinically and serologically for dengue fever, interned in a tertiary public hospital in the city of Fortaleza of Ceará State, during the period of January – May, 2008, for the purpose of correlating the laboratory examinations, symptoms and alarming signs with the chronological evolution of the disease and to observe the frequencies of the more severe clinical forms of disease, so as to help adopt therapeutic conducts that are more effective. The patients' ages varied from two to 85 years. The study sample was divided in to two groups: patients < 15 years (n=66) and those ≥15 years (n=88). As the patients were all from a tertiary public hospital, the clinical classification of cases showed that hemorrhagic dengue fever (HDF) was predominant (58.4%), followed by severe dengue (SD – 28.6%) and classic dengue (CD - 13%). The CD patients showed alterations in the laboratory findings such as thrombocytopenia and rise of transaminases, which motivated their hospitalization. The principal laboratory alterations found in HDF patients were: thrombocytopenia, hemoconcentration and rise of transaminases. Similar alternations were found in SD patients, but hemoconcentration was not detected in them. The alarming signs were observed more frequently in the two severe forms of dengue. In the <15-years and ≥15-year groups, the respective clinical pictures were: hemorrhagic manifestations – 55, 55% and 69,23%; acute and continuous abdominal pain – 72,22% and 65,38%; and postural dizziness – 11,11% and 23,08%; vomiting – 61,10% and 38,40%. In the HDF patients, in the <15-years and ≥15-year subgroups, the respective hemorrhagic manifestations were: 52,27% and 65,22%; acute and continuous abdominal pain – 97,73% and 71,74%; and postural dizziness – 9,09% and 43,48%; vomiting – 81,80% and 58,70%. Within the chronologic evolution of the disease, these results were important and were independent of the clinical form of the disease and the age group of the patients. In the majority of cases, the laboratory alterations were observed from the 3rd day onwards, being more evident on the 5th day and stabilizing to normal values by the 11th day. Within this chronology, the detection of alarming signs was important for the clinical characterization of HDF and SD cases in patients. These results appear to be relevant for the evaluation of the clinical disease, as the detection of the alarming signs within the chronologic evolution may be utilized as warning signals for the more severe forms of the disease, and hence could help in the early adoption of more efficient therapeutic strategies for the patients.

Keywords: Dengue. Laboratory diagnostic. Clinical-dynamic prognosis. Diagnosis clinical.

LISTA DE FIGURAS

1. Mapa das áreas de riscos de transmissão de dengue em 2008	17
2. Média anual do número de casos de dengue clássica e dengue hemorrágica em países com epidemias de dengue no período de 1955-2007	18
3. Incidência de dengue no Ceará no ano de 2008	22
4. Incidência de dengue no Ceará no ano de 2009	23
5. Transmissão do vírus Dengue pelo <i>Aedes aegypti</i>	26
6. A) Representação esquemática da morfologia dos vírus Dengue. O segmento genômico de RNA é complexado com proteínas do capsídeo, constituindo o nucleocapsídeo, que é empacotado dentro de um envelope lipídico que contém glicoproteínas virais, E, prM e M.. B) Representação da partícula de um vírus dengue determinado pelo crioeletron-microscopia. C) Representação da partícula de um vírus dengue imaturo determinado pelo crioeletron-microscopia	28
7. Distribuição da população estudada segundo a idade	41
8. Dinâmica dos níveis de Hb em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.	57
9. Dinâmica dos níveis de Ht em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.	58
10. Dinâmica da contagem global dos leucócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos	59

(n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.

11. Dinâmica da contagem absoluta dos linfócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas. 60
12. Dinâmica da contagem das plaquetas em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas. 61
13. Dinâmica da dosagem da AST em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas. 62
14. Dinâmica da dosagem da ALT em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas. 63
15. Distribuição da sintomatologia em percentual da população estudada, faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), na forma clássica da dengue. 64
16. Distribuição da sintomatologia em percentual da população estudada, faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), na forma hemorrágica da dengue. 66
17. Distribuição da sintomatologia em percentual da população estudada, faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), na forma grave da dengue. 68
18. Frequência dos sinais de alarme nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo a forma clínica da doença. 69

19. Dinâmica dos níveis de Hb em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 71
20. Dinâmica do Ht em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 72
21. Dinâmica da contagem global dos leucócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 73
22. Dinâmica da contagem absoluta dos linfócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 74
23. Dinâmica da contagem das plaquetas em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 75
24. Dinâmica da dosagem da AST em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 76
25. Dinâmica da dosagem da ALT em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e faixa etária ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas 76

LISTA DE TABELAS

1. Distribuição do isolamento viral de acordo com o sorotipo e o número de municípios do Ceará de 2001 a 2009 24
2. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo 41
3. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e a classificação clínica da dengue 42
4. Distribuição dos pacientes com dengue (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) quanto a classificação clínica da doença 43
5. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no primeiro dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44) 44
6. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no segundo dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44) 45
7. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no terceiro dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44) 46
8. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no quarto dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44) 47
9. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no quinto dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44) 48
10. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 49

em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no sexto dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)

11. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 50
em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no sétimo dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)
12. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 51
em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no oitavo dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)
13. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 52
em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no nono dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)
14. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 53
em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no décimo dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)
15. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 54
em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no décimo primeiro dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)
16. Comparação entre os grupos (faixa etária <15 anos e faixa etária \geq 15 anos) 55
em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no décimo segundo dia de evolução da doença (DC n=20; FHD n=90 e DG n=44)
17. Percentual de ocorrência dos principais sinais de alerta de dengue por grupo de idade faixa etária <15 anos (n=66) e faixa etária \geq 15 anos (n=88) e forma clínica. 70

LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Aminotransferase alanina séric□
AST	Aminotransferase aspartato sérica
DC	Dengue clássica
DEN	Dengue
DEN1	Dengue sorotipo 1
DEN2	Dengue sorotipo 2
DEN3	Dengue sorotipo 3
DEN4	Dengue sorotipo 4
DG	Dengue grave
FC	Fixação de complemento
FHD	Febre hemorrágica da dengue
Hb	Hemoglobina
HI	Inibição de hemaglutinação
Ht	Hematócrito
IL-1	Interleucina 1
IL- 2	Interleucina 2
IL-β	Interleucina beta
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
N	Neutralização
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAF	Fator de ativação de Plaquetas
prM	Proteína M
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
RT- PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com□transcrição reversa
SCD	Síndrome do choque da dengue
sRNA	RNA de fita simples
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica oxalacética
TNFα	Fator de Necrose Tumoral α
TNF- γ	Fator de Necrose Tumoral γ
WHA	World Health Assembly

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	16
1.1	Histórico -----	16
1.2	Epidemiologia -----	18
1.2.1	Dengue nas Américas -----	18
1.2.2	Dengue no Brasil -----	19
1.2.3	Dengue no Ceará -----	20
1.3	Os Vetores -----	25
1.4	Vírus -----	26
1.5	Patogenia -----	28
1.6	Aspectos Clínicos -----	30
1.6.1	Dengue Clássica (DC) -----	30
1.6.2	Aspectos Clínicos na Criança -----	31
1.6.3	Febre hemorrágica na dengue (FHD) -----	31
1.6.4	Dengue Grave (DG) -----	33
1.7	Diagnóstico Laboratorial -----	33
1.7.1	Exames específicos -----	33
1.7.1.1	Isolamento Viral -----	33
1.7.1.2	Sorologia -----	33
1.7.2	Exames inespecíficos -----	34
1.7.2.1	Alterações Hematológicas -----	34
1.7.2.2	Alterações Bioquímicas -----	35
1.8	Diagnóstico Diferencial -----	35

1.9	Prevenção-----	36
2.	OBJETIVOS_____	37
2.1	Objetivo Geral-----	37
2.2	Objetivos Específicos-----	37
3.	MATERIAL E MÉTODOS_____	38
3.1	Estudo_____	38
3.2	Pacientes_____	38
3.3.	Metodologia_____	39
3.3.1	Sorologia_____	39
3.3.2	Hemograma_____	39
3.3.3	Bioquímica_____	39
3.4	Aspectos éticos_____	40
3.5	Análises Estatísticas_____	40
4.	RESULTADOS_____	41
5.	DISCUSSÃO_____	77
6.	CONCLUSÃO_____	83
	REFERÊNCIAS_____	84
	APÊNDICE_____	91
	ANEXOS_____	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A origem da palavra dengue não está bem esclarecida, alguns autores relatam que o nome tem origem espanhola e quer dizer “melindre”, ”manha”. O nome faz referência ao estado de moleza e prostração em que fica o indivíduo infectado pelo arbovírus. Em Zanzibar, na África, nas epidemias de 1823 e 1870, a enfermidade foi denominada de “Kidenga pepo”, que significa “câimbra súbita causada por um espírito mau”. A partir desse nome veio “dinga” ou “denga” e deu nome à epidemia de St. Thomas em 1827. O vetor transmissor da dengue, o *Aedes aegypti*, foi introduzido na América do Sul através de barcos (navios negreiros) provenientes da África, no período colonial, junto com os escravos. Em Cuba, na epidemia de 1828, a doença foi chamada de “dunga”, depois mudou para “dengue”, por cujo nome é conhecido até hoje (GUBLER, 1997).

Nos três últimos séculos, houve registros de dengue em várias partes do mundo, como as Américas, África, Ásia, Europa e Oceania e ocorreram oito pandemias, no período entre 1779 e 1916 (HOWE, 1977).

Entre 1779 e 1780, ocorreram epidemias na América do Norte, na Ásia e na África, o que deixa claro que há mais de 200 anos tanto o vetor como os tipos de vírus apresentavam ampla distribuição nos trópicos. O primeiro relato científico se deu em Cuba, em 1782 (HOWE, 1977; GUBLER, 1997; OOI; GUBLER, 2009).

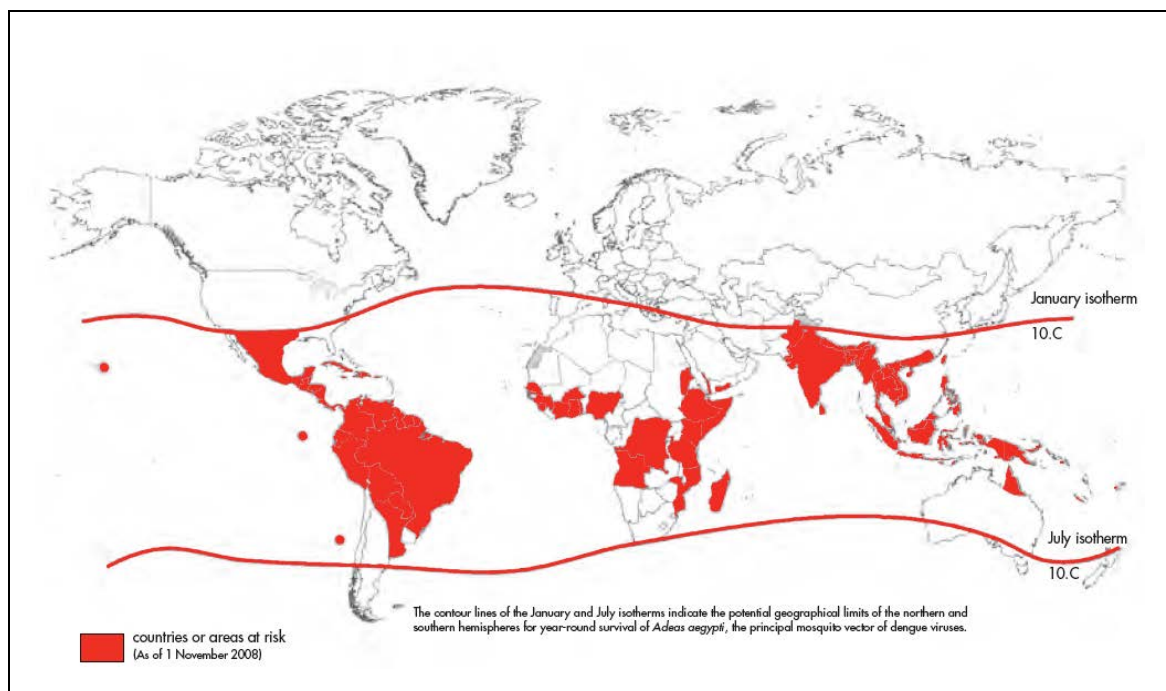
A primeira epidemia de febre hemorrágica da dengue que se tem registro ocorreu na década de 50, nas Filipinas e Tailândia, onde foram isolados dois novos vírus, que foram classificados como DEN-3 e DEN-4. Nas Américas, após a década de 60 houve um aumento significativo da presença do vírus (HAMMON; RUDNICK; SATHER, 1960; BRASIL, 2005a).

Nos últimos 50 anos, a incidência de casos de dengue aumentou consideravelmente, alguns fatores têm contribuído para a expansão geográfica dos vírus (Figura 1) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009).

Segundo a estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) ocorrem anualmente no mundo, cerca de 50 milhões de casos de dengue e 2,5 bilhões de indivíduos vivem em áreas de risco (Figura 2). Em 2005, a Assembléia Mundial de Saúde, pela resolução (WHA 58.3) em revisão do regulamento Sanitário Internacional (RSI) inclui a dengue como uma doença emergencial de Saúde Pública, de preocupação internacional, com implicações para a

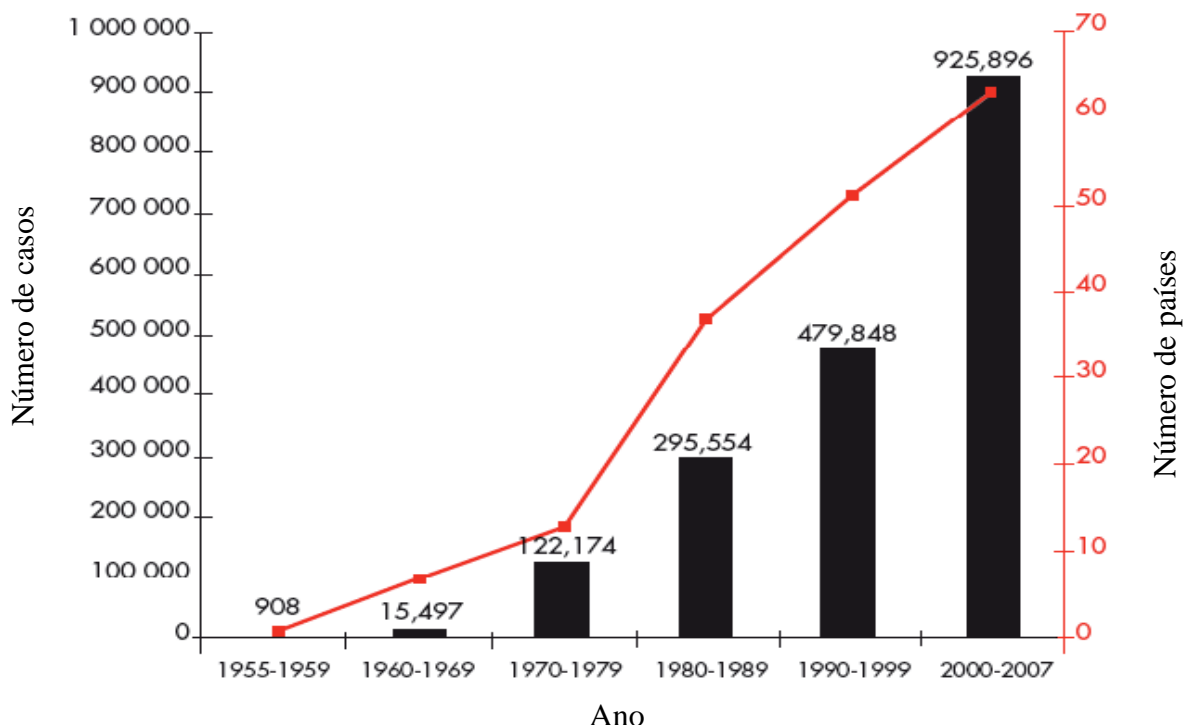
segurança de saúde, devido à propagação da epidemia além das fronteiras dos países (YOUNG *et al.*, 2000; SCHATZMAYR, 2001; OMS, 2009).

Figura 1. Área de risco de dengue em nível global, em 2008.



Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009.

Figura 2. Média anual do número de casos de dengue clássica e dengue hemorrágica em países com epidemias de dengue no período de 1955-2007.



Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2009.

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Dengue nas Américas

Na região das Américas, o vírus do dengue circula desde o século passado. Foram descritas epidemias compatíveis com infecção pelos vírus, porém os sorotipos envolvidos só foram identificados a partir de 1953, quando foi isolado o sorotipo DEN-2 em Trinidad. Em 1963, foram isoladas as primeiras amostras de DEN-3 em Porto Rico, sendo estes dois sorotipos responsáveis pelas epidemias no continente nas décadas de 60 e 70 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 1989; OMS, 2009).

Durante a década de 60 e início dos anos de 70, houve uma campanha de erradicação nas Américas do mosquito *Aedes aegypti*, porém as medidas de controle não foram mantidas, o que resultou em reinfestações do vetor no continente. Em 1977, foi introduzido na Jamaica, o sorotipo DEN-1, disseminando-se para outros países. Foram notificados até o ano de 1980 mais de 700.000 casos da doença nas Américas (OPAS, 1989, 1997; OMS, 2009).

No início da década de 80, é isolado o sorotipo DEN-4, que foi introduzido na ilha de São Bartolomeu, causando surtos no Caribe, América Central e América do Sul. Neste mesmo ano foi introduzido no Continente Americano o vírus DEN-2, ocorrendo em Cuba à primeira epidemia de febre hemorrágica do dengue/síndrome do choque do dengue (FDH/SCD) (KOURI *et al.*, 1986; OPAS, 1989). Ainda durante os anos 80, foram registradas epidemias de dengue no Brasil, Equador, Paraguai e Peru (OPAS, 1997).

No período de 1989 a 1990, ocorreu na Venezuela um surto de FDH/SCD, considerado a segunda maior epidemia ocorrida nas Américas, onde foram isolados os sorotipos DEN-1, DEN-2 e DEN-4, com um total 8.619 casos e 117 óbitos (OPAS, 1997; FARRAR *et al.*, 2007).

Na década de 90, agravou-se o quadro epidemiológico de dengue nas Américas. Em 1994 foi re-introduzido na Nicarágua e no Panamá o sorotipo DEN-3, que esteve ausente do Continente Americano desde 1997, quando foi isolado em Porto Rico (DENGUE..., 1995).

Em 2002 ocorreu o maior surto nas Américas, com mais de um milhão de casos relatados. De 2001 a 2007, mais de 30 países americanos notificaram um total de 4.332.731 casos, onde 106.037 foram de FHD. O número de mortes neste período foi 1.299, com uma taxa de letalidade de dengue hemorrágica de 1,2%. Os quatro sorotipos do vírus da dengue voltam a circular nas regiões de: Barbados, Colômbia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guiana Francesa, México, Peru, Porto Rico e Venezuela. Todos os quatro sorotipos foram identificados simultaneamente neste período (OMS, 2009).

1.2.2 Dengue no Brasil

No Brasil, há relatos de epidemias de dengue desde 1846, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. No período entre 1851 e 1853, ocorreram em São Paulo outros surtos relacionados a esta virose. Porém, a primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu em 1982, em Boa Vista, capital do estado de Roraima, onde foram isolados os sorotipos DEN-1 e DEN-4. Como essa epidemia foi rapidamente controlada, não houve propagação viral para o resto do país e também porque o vetor ainda não estava disperso no território brasileiro. Em 1986, foi reintroduzido o sorotipo DEN-1 em Nova Iguaçu, cidade do Estado do Rio de Janeiro, havendo a partir daí a disseminação para as cidades vizinhas, inclusive Niterói e Rio de Janeiro, sendo esse sorotipo responsável pelas epidemias registradas nas regiões de Alagoas, Ceará e Pernambuco e surtos localizados em

pequenas cidades de São Paulo, Bahia e Minas Gerais (OMS, 2005; NOGUEIRA; ARAUJO; SCHATZMAYR, 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008; PESSANHA *et al.*, 2010).

Em 1990, foi isolado pela primeira vez no Brasil o sorotipo DEN-2, na cidade de Niterói, estado do Rio de Janeiro (OMS, 2005; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Com a circulação viral dos dois sorotipos (DEN-1 e DEN-2), surgiram as primeiras notificações de FHD/SCD. Durante os dois primeiros anos da década de 1990, a incidência da doença se manteve quase que totalmente restritas aos estados do Rio de Janeiro, do Ceará de Alagoas e Pernambuco, mas nos anos seguintes rapidamente se expandiu para outros estados do território brasileiro. Desde então a dengue passou a ser relatada em todas as regiões brasileiras (OMS, 2005; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

No início de 2001, foi confirmada no país a introdução do sorotipo DEN-3, que foi responsável pela epidemia de 2002 no Brasil, onde foram notificados aproximadamente 800 mil casos. Nos anos seguintes, observou-se uma queda de incidência nas notificações, mas a partir do ano de 2005, houve um retorno do crescimento da doença. Dados preliminares de 2008 do Ministério da Saúde revelaram aproximadamente 700 mil casos dos quais cerca de 45 mil foram hospitalizados (OMS, 2005; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

1.2.3 Dengue no Ceará

No estado do Ceará os primeiros casos de dengue ocorreram em agosto de 1986 com a entrada do sorotipo DEN-1. Nesses últimos 23 anos foram registrados quatro picos epidêmicos nos anos de 1987, 1994, 2001 e 2008, chamando atenção para os anos de 1994 e 2008, o primeiro pelo maior número de casos confirmados com aproximadamente 47.889 e 2008 apresentando o maior número de casos de FHD (CEARÁ, 2007, 2009, 2010).

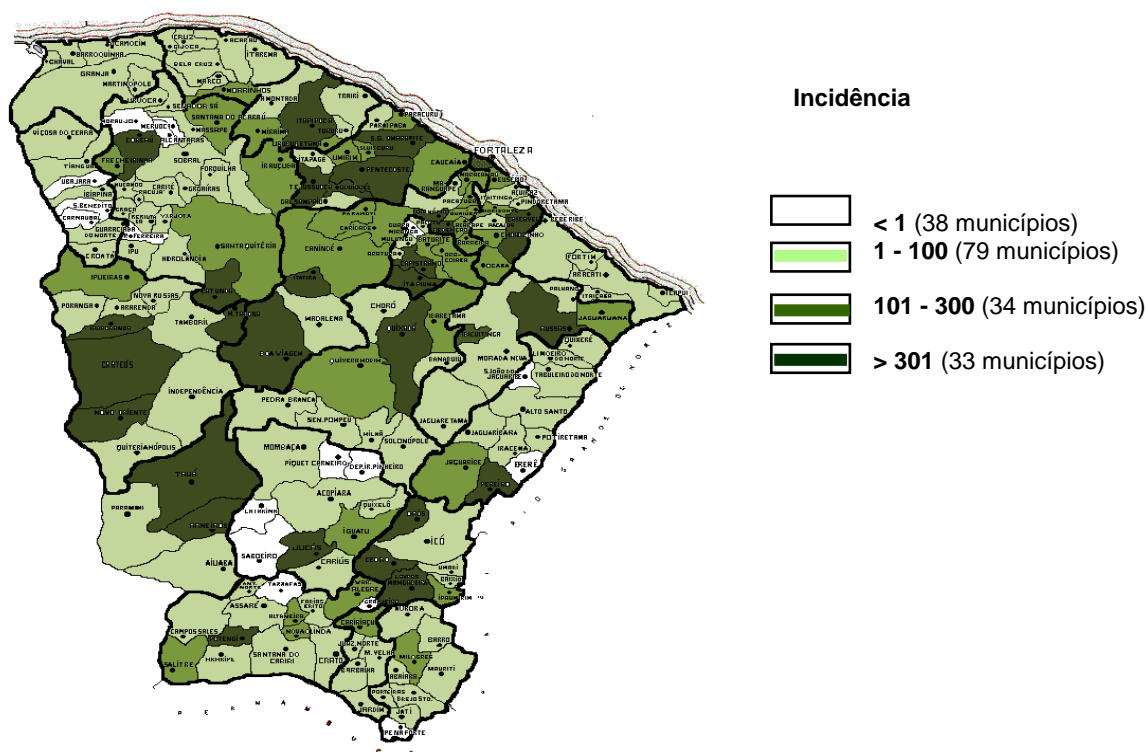
Em 1994, foi confirmada a presença do sorotipo DEN- 2 que foi considerado como principal causa para o aparecimento dos primeiros casos de FHD, quando foram registrados no estado os primeiros casos de dengue hemorrágica, com 12 óbitos e uma letalidade de 48% o que foi considerada bastante elevada, no entanto, isto ocorreu devido à subnotificação da realidade de casos de FHD, por falta de todos os dados exigidos pela OMS para classificação clínica da doença. De 1995 a 1997, não foi registrado nenhum caso hemorrágico no Ceará, porém a partir de 1998 ocorreram registros anuais, destacando-se os anos de 2003, 2007 e 2008 com 291, 300 e 443 casos hemorrágicos, respectivamente. Existe uma discreta predominância do sexo masculino (CEARÁ, 2009, 2010).

Anualmente os casos de dengue confirmados, tem uma maior incidência entre os meses de maio e julho. Em 2000, houve o registro de 1 caso de FHD para 3.411 casos de dengue clássica, já em 2001 a relação era de 1 caso de FHD para 440 casos. Em março de 2002, foi isolado o sorotipo DEN-3 no Ceará, com a presença simultânea dos três sorotipos e um grande número dos municípios infestados pelo *Aedes aegypti*, além de grande parte já está sensibilizada aos sorotipos DEN-1 e DEN-2, ocorreu um aumento de casos graves da doença, então neste ano a relação DC/FHD passou de 1:232 para 1:82 no ano de 2003 (CEARÁ, 2009, 2010).

Ficou constatado que além do aumento na proporção de casos hemorrágicos, houve a diminuição na faixa etária dos pacientes acometidos com a doença. Proporcionalmente a cada ano está sendo observado um aumento do número de casos em crianças e adolescentes. Em 2001, a média de idade dos pacientes era de 38 anos, já em 2008 baixou para 18 anos.

No ano de 2008, ocorreu o segundo maior número de casos de dengue, devido à presença de grande número do *Aedes aegypti* e a circulação simultânea de três sorotipos virais, predominando o sorotipo DEN-2 e também pelo grande contingente da população susceptível a doença, ocorrendo no mês de abril o maior número de pessoas com a doença, sendo confirmados quase 13.000 casos. Em 34 municípios do Estado, foram registrados mais de 80% dos casos de dengue clássica. A incidência de dengue nesse ano foi superior a 300/100.000 habitantes em 33 municípios. Em outros 34 municípios a incidência ficou entre 101 e 300/100.000 habitantes, 79 municípios entre 1 e 100/100.000 habitantes e 38 municípios com incidência inferior a 1 para cada 100.000 habitantes (Figura 3) (CEARÁ, 2007, 2009, 2010).

Figura 3: Incidência de dengue no Ceará no ano de 2008.

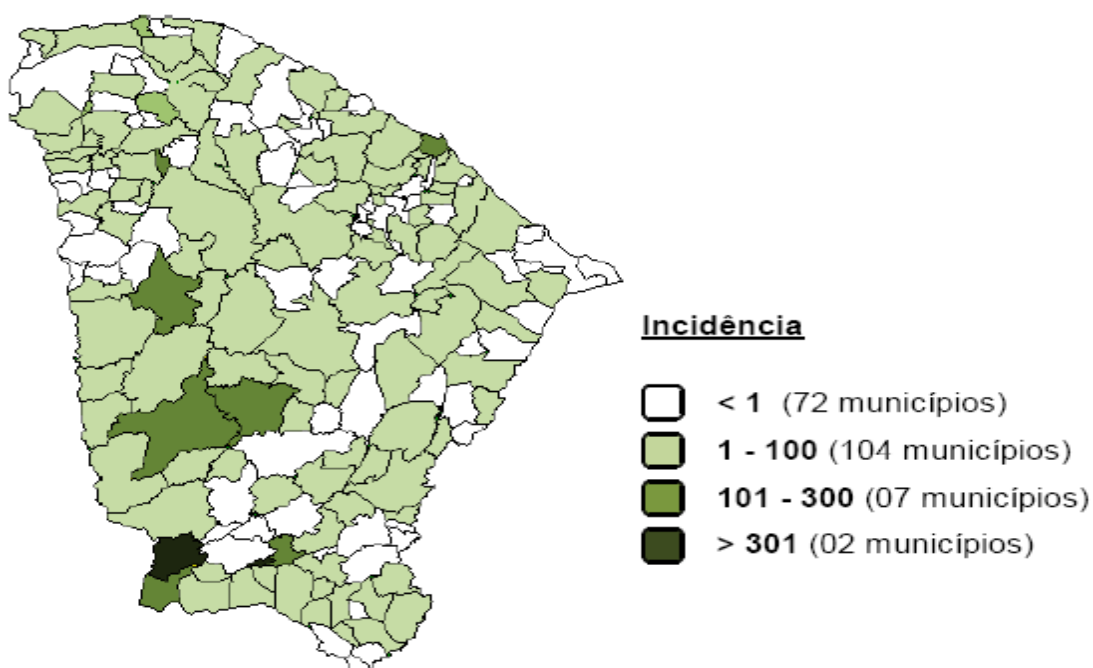


Fonte: Ceará, 2009.

No estado do Ceará em 2009 houve uma diminuição do número de casos notificados de dengue clássica, em relação ao ano anterior, apesar de 180 (97,8%) municípios infestados pelo *Aedes aegypti* e de 112 (60,9%) municípios com a confirmação da transmissão de dengue. Porém, a letalidade de FHD foi de 34,7% (8/23) e por dengue com complicação foi de 43,8% (28/64). Isso ocorreu devido à maior circulação do sorotipo DEN-2 e um grande número de indivíduos já sensibilizadas pelos outros sorotipos virais (DEN-1 e DEN-3) (CEARÁ, 2010).

A incidência de dengue no estado foi de 56,23/100.000 habitantes, apresentando em 2 municípios a incidência acima 300/100.000 habitantes em outros 9 municípios apresentaram incidência entre 101 e 300/100.000 habitantes, 93 municípios entre 1 e 100/100.000 habitantes e 72 municípios inferior a 1 para cada 100.000 habitantes (Figura 4) (CEARÁ, 2010).

Figura 4: Incidência de dengue no Ceará no ano de 2009.



Fonte: Ceará, 2010.

Quando existe a predominância de isolamentos de um novo sorotipo, isso se deve ao maior número de pessoas susceptíveis. Em 2002 foi isolado o sorotipo DEN-3 que prevaleceu até o ano de 2006, com o predomínio do isolamento desse vírus. No ano de 2007, e principalmente 2008 voltou a circular com mais intensidade o sorotipo DEN-2, como a população de crianças estava susceptível a este sorotipo e sensibilizado aos outros, houve um aumento do número de casos da doença nessa faixa etária e conseqüentemente diminuição na idade nas formas mais grave da doença, de acordo com a tabela I (CEARÁ, 2010).

Tabela 1: Distribuição do isolamento viral de acordo com sorotipo e o número de municípios do Ceará de 2001 a 2009.

Ano	Sorotipos Isolados			Nº Municípios Investigados
	DEN -1 Nº %	DEN-2 Nº %	DEN-3 Nº %	
2001	31 (47,69%)	34 (52,30%)	-	8 (4,34%)
2002	66 (48,52%)	10 (7,35%)	60 (44,11%)	34 (18,47%)
2003	03 (1,91%)	03 (1,91%)	151 (96,17%)	43 (23,36%)
2004	-	-	66 (100,00%)	21 (11,41%)
2005	03 (2,56%)	-	114 (97,47%)	37 (20,10%)
2006	-	01 (1,43%)	69 (98,57%)	39 (21,19%)
2007	-	58 (84,0%)	11 (16,0%)	49 (26,6%)
2008	-	35 (76,0%)	11 (23,90%)	40 (21,7%)
2009	-	1 (100%)	-	23 (13,58%)
2010	3 (100%)	-	-	1 (0,54)

Fonte: LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA (CEARÁ, 2009).

No ano de 2010, em 57 municípios, foram notificados 839 casos suspeitos de dengue, distribuídos em 18 Células Regionais de Saúde. Em 13 municípios foram confirmados 432 casos e 407 amostras foram negativas. Destacando-se o município de Tauá, com 319 casos, que começou a apresentar já no final de 2009 um aumento de notificações.

1.3 Os vetores

O dengue é transmitido para o homem pela picada da fêmea do *Aedes aegypti*, contaminada por um dos quatro sorotipos do vírus. Esse mosquito é o principal vetor em nosso meio, é uma espécie altamente doméstica e adaptada às condições urbanas. A transmissão pode também ocorrer através da picada do mosquito *Aedes albopictus*, sendo este um vetor asiático, no Brasil pode ser encontrado na região sudeste, mas não participa ativamente da cadeia de transmissão (OISHI *et al.*, 2007).

O mosquito *Aedes aegypti* pode transmitir o vírus cerca de 10 a 14 dias, depois que pica uma pessoa com a doença. É de coloração escura com manchas brancas pelo corpo e pernas, medindo de 5 a 7 mm de comprimento (LIN *et al.*, 2006).

Os machos e fêmeas adultos alimentam-se de néctar e seiva vegetais. No entanto, a fêmea pela necessidade de sangue, para fornecer proteínas necessárias a maturação de seus ovos, tem o hábito picar durante o dia, principalmente nas duas a três horas após o amanhecer e algumas horas antes do anoitecer. Costuma fazer a postura dos ovos nas paredes internas dos criadouros artificiais, tão comuns no meio doméstico, tais como vasos de plantas, reservatórios de água abertos, garrafas, pneus, etc., que podem conter água parada. Os ovos são depositados próximo à superfície da água, são de coloração inicialmente branca e depois passam rapidamente a cor negra brilhante. (OISHI *et al.*, 2007).

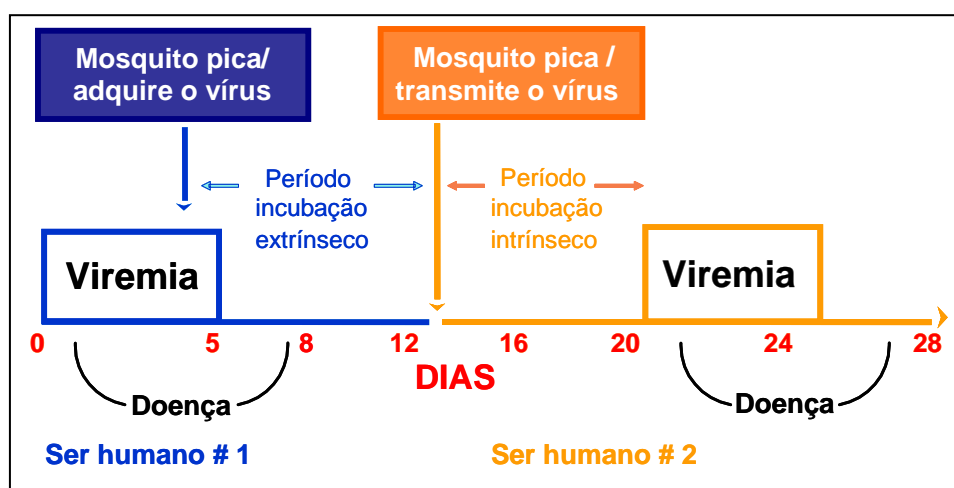
Após serem cobertos por água, dos ovos eclodem larvas, que se alimentam de bactérias além de outras substâncias presentes na água, logo se transforma em pulpas e daí evoluem para formas adultas aladas do vetor, em temperatura favorável esse ciclo ocorre em uma semana. Há relato de que ovos do *Aedes Aegypti* podem ficar viáveis, por até 1 ano, e serem transportados grudados nos recipientes por longas distâncias, isto tem constituído coma a fase de maior resistência de seu biociclo (LIN *et al.*, 2006).

Existe também transmissão vertical, em que o vírus se multiplica no ovário e outros tecidos do aparelho reprodutor do mosquito fêmea infectado então parte de sua prole já nasce com o vírus, podendo ser transmitido para várias gerações de mosquito (MAROUN, 2008).

Após a fêmea picar um indivíduo em fase de viremia, começa a replicação do vírus no vetor, chamado de incubação extrínseca, de oito a doze dias, quando esta se torna infectante por toda sua vida, em média oito semanas, e poderá picar neste período até 300 pessoas. A transmissão é rara quando a temperatura cai abaixo de 16°C. A temperatura ideal para o mosquito é acima de 30°C, por isso a doença ocorre mais no verão (MAROUN, 2008).

O período de transmissão do homem para o mosquito inicia um dia antes do começo da febre indo até o sexto dia de doença, correspondendo à fase de viremia, ou seja, disseminação do vírus pelo sangue, quando surgem os anticorpos da classe IgG e IgM (Figura 5) (MAROUN, 2008).

Figura 5: Transmissão do vírus Dengue pelo *Aedes aegypti*.



Fonte: adaptado de CDC, 1995.

Os principais disseminadores do vírus do dengue a longas distâncias são os rápidos e modernos meios de transportes de seres humanos contaminados e de recipientes com ovos de *Aedes Aegypti*, pois o vetor tem o raio de vôo relativamente pequeno, em torno de 800m (SALGADO; RODRIGUEZ; GARZÓN, 2007; WICHMANN *et al.*, 2006).

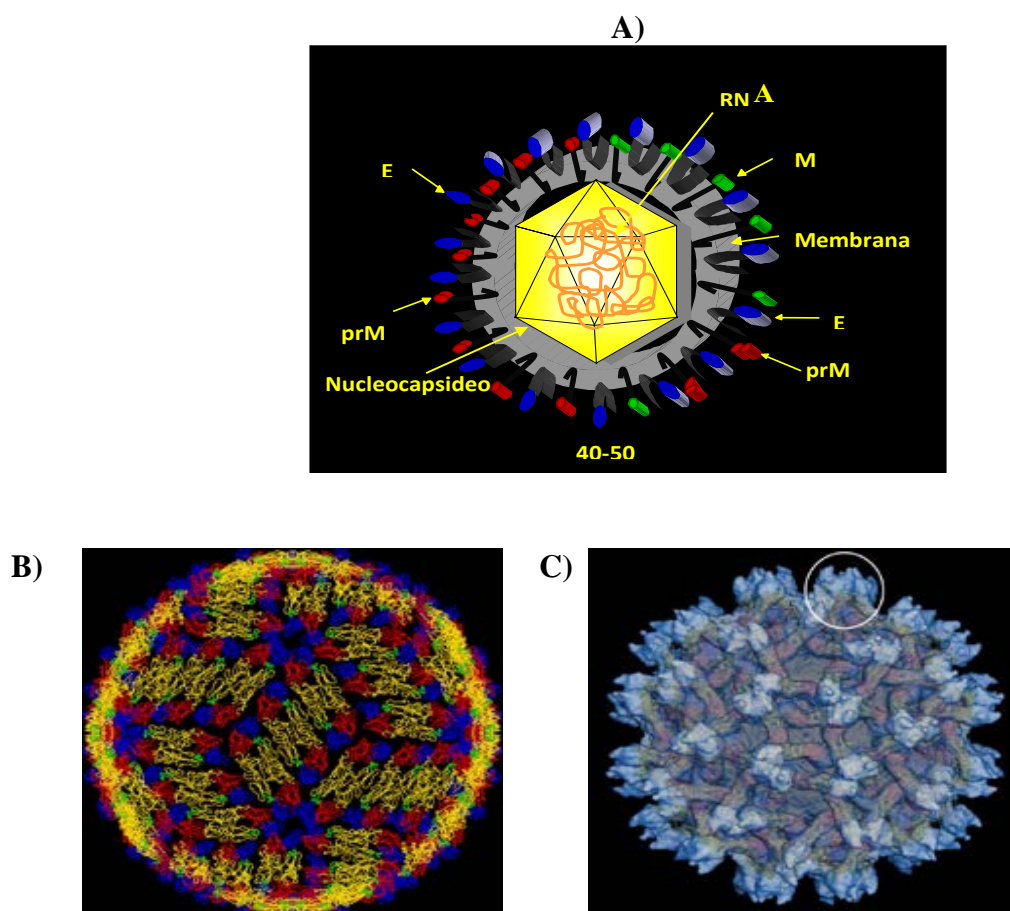
1.4 Vírus

A dengue é uma arbovirose causada por um dos quatro sorotipos do vírus dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) que pertencem ao gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*, embora no Brasil predominem os sorotipos DEN-1,2 e 3. São vírus pequenos e esféricos, com aproximadamente 40 – 50 nanômetros e genoma constituído por uma molécula de RNA de fita simples (sRNA) de polaridade positiva. O vírus é composto, em sua estrutura, por três proteínas: proteína “C” do núcleo capsídico, proteína “M”, ligada à membrana, e do envelope viral, a proteína “E” e o RNA genômico (ANDERSON; DOWNS; HILL, 1956; CHAMBERS *et al.*, 1990; GUBLER, 1998; FIGUEIREDO, 1999).

A proteína E é o maior constituinte da superfície do vírus e é responsável por atividades biológicas do ciclo viral, desempenha um papel fundamental para a ligação viral e interação com receptores específicos existentes na superfície da célula alvo e montagem da partícula viral, além de promover a lise do envelope ou bloqueio de seus receptores, sendo assim responsável pela neutralização viral. Os epítomos da proteína E definem a produção de anticorpos para o tipo de vírus. Dentro de cada sorotipo existe uma variação genotípica, o que pode explicar o grau de virulência de cada cepa (CHAMBERS *et al.*, 1990; GAGNON *et al.*, 1996; GUBLER, 1998; FIGUEIREDO, 1999; UEHARA *et al.*, 2006; LUPI; CARNEIRO; COELHO, 2007; GHOSH *et al.*, 2008).

Duas formas de proteína M têm sido caracterizadas: a prM, encontrada nos vírus intracelulares imaturos; e a M, encontrada nos vírus extracelulares maduros. A prM é uma glicoproteína que é precursora da proteína estrutural M, com 75 aminoácidos. Ao sofrer uma clivagem proteolítica específica durante a maturação viral, dá origem à proteína M, que está envolvida no aumento da efetividade do vírus e na organização da estrutura viral (Figura 6) (CHAMBERS *et al.*, 1990; GUBLER, 1998; DHALIA *et al.*, 2009).

Figura 6: A) Representação esquemática da morfologia dos vírus Dengue. O segmento genômico de RNA é complexado com proteínas do capsídeo, constituindo o nucleocapsídeo, que é empacotado dentro de um envelope lipídico que contém glicoproteínas virais, E, prM e M. (HEINZ; ALLISON, 2001). B) Representação da partícula de um vírus dengue determinado pelo crioeletron-microscopia (KUHN *et al.*, 2002). C) Representação da partícula de um vírus dengue imaturo determinado pelo crioeletron-microscopia (ZHANG *et al.*, 2003).



1.5 Patogenia

Os vírus do dengue são inoculados no indivíduo pela picada de mosquitos infectados passando por um período de incubação que varia de 3 a 15 dias, (incubação intrínseca), em média 5 a 6 dias. Neste período, os vírus fazem no homem sua primeira replicação em células musculares estriadas, lisas, fibroblastos e linfonodos, seguido esta multiplicação começa então a fase de viremia, disseminando-se por todo o organismo, que podem circular livres no plasma, no interior de monócitos, macrófagos ou células dendríticas. Estas células têm sido consideradas com os maiores sítios de replicação viral. Os macrófagos ativados pelos vírus

liberam citocinas pró-inflamatórias como: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). As citocinas produzidas e liberadas por macrófagos desempenham papel importante na defesa contra infecções virais, inibindo a replicação viral direta ou indiretamente. Altos teores séricos de citocinas macrofágicas, interleucina-2 (IL-2) e de seu receptor solúvel, CD4 solúvel, interferon gama (TNF- γ) interferon alfa (TNF- α), interleucina 1beta (IL- β) e o fator de ativação de plaquetas (PAF), envolvidas na ativação do sistema imunológico, estão relacionadas com os sintomas gerais de dengue (febre e mal-estar) que surgem após o período de incubação, coincidindo com a fase de viremia que são responsáveis pela leucopenia, plaquetopenia e uma discreta depressão da medula óssea. A multiplicação viral no próprio tecido muscular, são responsáveis pelas mialgias e dor retroorbitária (FIGUEIREDO, 1999; KUBELKA, 2001; LIN *et al.*, 2006; OISHI *et al.*, 2007).

A imunidade desenvolvida por pessoas que tiveram infecção por um dos 4 sorotipos do vírus Dengue, é específica e duradoura, devido a formação de anticorpos que podem neutralizar o vírus dengue do mesmo sorotipo (homóloga). Entretanto, a imunidade cruzada para outro sorotipo é de curta duração, de 3 a 6 meses, (heteróloga) (HOWE, 1977; GUBLER, 1998; GUZMAN *et al.*, 2007).

O mecanismo de responsáveis pela forma de dengue hemorrágica não está totalmente esclarecida. Algumas hipóteses existentes procuram explicar a patogênese da Febre Hemorrágica da Dengue (FHD)/Síndrome de Choque do Dengue (SCD) (FIGUEIREDO, 1999; BRASIL, 2005a, 2005b; OISHI *et al.*, 2007).

Três teorias tentam esclarecer a suscetibilidade a FHD:

1 – Teoria de Rosen – segundo a qual, associa a gravidade da doença à maior virulência da cepa infectante.

2 – Teoria Halstead – também conhecida como *teoria de enhancement*, postula que os anticorpos existentes de infecção prévia, adquiridos ativos ou passivamente (através da placenta) por um tipo viral, isto é anticorpos heterólogos antidengue da classe IgG não neutralizam o segundo vírus infectante de outro sorotipo, formando complexos imunes que ligados aos macrófagos, através de receptores Fc, provocam uma rápida internalização, resultando em uma maior replicação viral. Como consequência há uma maior ativação destas células e liberação de mediadores inflamatórios, que resulta em agravamento da infecção. Anticorpos em concentrações subneutralizantes impedem a reinfecção pelo mesmo sorotipo

que estimulou a sua produção e que, facilitam a infecção por um segundo sorotipo, produzindo uma resposta cruzada de maior intensidade, tanto imunológica como inflamatória.

3 - Teoria integral da multicasualidade – Esta hipótese tem sido proposta por autores cubanos, que se aliando aos fatores de risco da teoria de Halstead e maior virulência da cepa, as características individual dos pacientes em relação a raças, idade, fatores epidemiológicos, a resposta imunológica e inflamatória dos genes responsáveis e dos genes de histocompatibilidade (FIGUEIREDO, 1999; BRASIL, 2005a; OISHI *et al.*, 2007; NOISAKRAN; PERNG, 2008).

1.6 Aspectos clínicos

A dengue é uma doença de amplo espectro clínico, que tem uma variedade de apresentações, podendo passar de uma forma assintomática ou como uma febre indiferenciada (síndrome viral), chegando até as formas mais graves como FHD/ SCD (BRASIL, 2005a).

1.6.1 Dengue clássica (DC)

Caracteriza-se como primeiro sintoma, febre elevada (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaléia, dor retro-orbitária, prostração, mialgias, artralguas, podendo ter em alguns casos exantema maculopapular acompanhado ou não de prurido. Podem ocorrer manifestações gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreias (AYYUB *et al.*, 2006; LEE; LIU; YANG, 2006; OISHI *et al.*, 2007).

Na defervescência ou mesmo imediatamente após o final da febre, podem surgir manifestações de choque e hemorragias, tais como petéquias, equimoses, gengivorragia e metrorragia. Em casos mais raros são relatados hematêmese, melena ou hematúria, hepatomegalia e plaquetopenia (inferior a 100.000/mm³) (AYYUB *et al.*, 2006; LEE *et al.*, 2006; OISHI *et al.*, 2007; OMS, 2009).

A DC tem em média duração de 5 a 7 dias, desaparecendo a febre e regredindo os sinais e sintomas, porém em alguns pacientes, no período de convalescença pode persistir uma grande debilidade física. O diagnóstico diferencial com as outras formas clínicas da dengue se torna difícil quando presente manifestações hemorrágicas e/ou plaquetopenia (BRASIL, 2005a; GURUGAMA *et al.*, 2010).

1.6.2 Aspectos clínicos na criança

Geralmente apresenta-se, na maioria dos casos, como uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos: apatia ou sonolência, recusa para se alimentar, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nas crianças menores de dois anos de idade, os sintomas, como cefaléia, mialgia e artralgia, a manifestação apresenta-se através de choro persistente, adinamia e irritabilidade e de um modo geral não apresenta problemas respiratórios. As formas graves geralmente aparecem após o terceiro dia da doença, acompanhada da diminuição da febre (LEE *et al.*, 2006; OISHI *et al.*, 2007; OMS, 1997).

Em crianças com idade inferior a cinco anos, o início da doença pode passar despercebido, sendo observada como a primeira manifestação clínica já em seu estado mais grave. É observada a recusa em tomar líquidos, tornando seu estado clínico mais grave de maneira abrupta, diferente da forma do adulto em que a piora é mais gradual BRASIL, 2005b; KITTIGUL *et al.*, 2007; OMS, 2009).

1.6.3 Febre hemorrágica da dengue (FHD)

A sintomatologia de início é semelhante ao da DC, porém rapidamente, no terceiro ou quarto dias da doença, evoluem com o aparecimento de choque e/ou manifestações hemorrágicas. A fragilidade capilar é comprovada com o resultado positivo da prova do laço, porém, é importante lembrar que outras doenças infecciosas também podem ter este resultado positivo, como febre amarela e leptospirose (GUBLER, 1997; GUBLER, 1998; HUBERT; HALSTEAD, 2001; LEE *et al.*, 2006; OMS, 2009) .

Outras manifestações hemorrágicas são evidenciadas como equimoses, epistaxe, gengivorragia, metrorragia, hemorragias gastrointestinais, intracranianas, hematúria, derrames cavitários e hemorragias espontâneas em locais da punção venosa (GUBLER, 1997; GUBLER, 1998; LEE *et al.*, 2006).

Na FHD, a principal característica fisiopatológica que está associada à gravidade da doença, é o extravasamento do plasma para o interstício e cavidades, que se manifesta pela elevação do hematócrito. Nos casos graves de FHD, entre o 3º e o 7º dia, geralmente, precedido por dores abdominais, ocorre o choque, devido ao aumento da permeabilidade

vascular, sendo o mesmo de curta duração, podendo levar ao óbito entre 12 a 24 horas ou à recuperação rápida, após terapia apropriada (BRASIL, 2005a, 2005b; OMS, 1997, 2009).

A presença de sinais de alerta tais como, dor abdominal intensa e contínua; hepatomegalia dolorosa; vômitos persistentes; hipotensão arterial e postural; pressão diferencial < 20 mmHg (PA convergente); hemorragias (hematêmese e/ou melena) extremidades frias, cianose; pulso rápido e fino; agitação e/ou letargia; diminuição da diurese; hipotermia; aumento do hematócrito; insuficiência respiratória estão relacionados com a evolução mais grave da doença (BRASIL, 2005; OMS, 1997, 2009).

A confirmação de FHD, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), deve estar presentes os seguintes critérios:

- Febre ou história de febre recente de até sete dias;
- Plaquetopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$);
- Presença de manifestações hemorrágicas como: prova do laço positiva, petéquias, equimoses, ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e outros;
- Extravasamento do plasma, devido ao aumento da permeabilidade vascular, manifestado por aumento de 20% do hematócrito em relação ao inicial na admissão ou queda do hematócrito, após o tratamento e presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia (OMS, 1997, 2009; BRASIL, 2005).

De acordo com o grau de gravidade e segundo a Organização Mundial da Saúde, a dengue hemorrágica, pode ser classificada em 4 categorias:

- a) Grau I – febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- b) Grau II - além das manifestações do grau I, hemorragias espontâneas leves (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros);
- c) Grau III – colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;
- d) Grau IV – Síndrome do Choque da Dengue (SCD), ou seja, choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível (BRASIL, 2005; DEEN *et al.*, 2006; OMS, 1997, 2009).

1.6.4 Dengue grave (DG)

No Brasil foi usada a denominação de dengue grave (DG) para classificar os pacientes com dengue cuja sintomatologia e evolução são mais graves que o DC, e que não preenchem suficientemente os critérios da OMS, para serem classificados como febre hemorrágica do dengue (BRASIL, 2005).

1.7 Diagnóstico laboratorial

1.7.1 Exames específicos

A confirmação laboratorial das infecções pelo vírus da dengue, é realizada através dos exames específicos, como isolamento viral ou métodos sorológicos que demonstram a presença de anticorpos da classe IgM, em uma única amostra de soro, ou o aumento do título de anticorpos IgG (conversão sorológica) (HOWE, 1977; BRASIL, 2005a).

1.7.1.1 Isolamento viral

O isolamento viral é considerado o método padrão para identificar o sorotipo do vírus responsável pela infecção, por isso é muito útil no contexto da vigilância epidemiológica

A coleta da amostra deverá ser realizada até o 5º dia do início dos sintomas, durante o período de viremia. O isolamento é realizado através das técnicas de inoculação em culturas de células de *Aedes albopictus* (C6/36). A confirmação é feita por imunofluorescência direta com conjugado anti-flavivírus. Dos casos positivos, é feita a tipagem do vírus por imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais de tipos específicos (HOWE, 1977; IGARASHI, 1978; BRASIL, 2005b; OISHI *et al.*, 2007).

1.7.1.2 Sorologia

Existem várias técnicas que podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico dos vírus dengue, sendo o ELISA de captura de IgM (Mac-Elisa) o método padrão ouro. Os testes de captura de IgM são os mais úteis no diagnóstico, porque requer somente uma amostra de soro

na maioria dos casos, além de serem simples. Baseiam-se na detecção na detecção de anticorpos IgM específicos aos quatro sorotipos do vírus da dengue. O anticorpo IgM anti-dengue se desenvolve rapidamente após o quinto dia do início da doença, na maioria dos casos, tanto nas primeiras infecções quanto nas reinfecções, os anticorpos IgM são detectáveis (GUBLER *et al.*, 1984; HUNSPERGER *et al.*, 2009; IZURIETA *et al.*, 2009).

Outras técnicas podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico do vírus da dengue: inibição de hemaglutinação (HI), fixação de complemento (FC) e teste de neutralização (N), estas exigem amostras pareadas de soro de casos suspeitos e a confirmação é demorada (HOWE, 1977; OISHI *et al.*, 2007; BRASIL, 2005a).

Detecção de antígenos virais e/ou ácido nucléico viral – Podem ser detectados antígenos ou ácido nucléico viral no sangue, tecidos humanos e mosquitos, mediante os seguintes métodos:

Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) – detecta quantidades reduzidas de ácido nucléico viral presente nos espécimes pela amplificação do c-DNA obtido a partir do RNA viral.

Imunofluorescência – baseia-se na união de um anticorpo marcado com um fluorocromo ao seu antígeno homólogo.

Imunohistoquímica – permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina, corados pela enzima, fosfatase alcalina ou peroxidase, marcada com anticorpo específico.

Hibridização *in situ* – detecta genomas virais específicos usando sondas radiativas (radioisótopos) ou não (enzimas), inclusive em materiais conservados por muitos anos.

Diagnóstico histopatológico – realizado a partir de coleta *post-mortem*. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, rins, baço, coração e linfonodos (KAO *et al.*, 2005; BRASIL, 2005b)

1.7.2 Exames inespecíficos

1.7.2.1 Alterações Hematológicas

O diagnóstico da dengue em humanos é realizado com base em dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Dentre os exames laboratoriais utilizam-se os exames inespecíficos (hemograma, coagulograma, prova de função hepática e dosagem de albumina

sérica) e os específicos (testes de isolamento viral e sorologia para a pesquisa de anticorpos) (SRICHAIKUL; NIMMANNITA, 2000; DE PAULA; FONSECA, 2004).

As alterações hematológicas periféricas na dengue são avaliadas através do hemograma, exame que avalia as células sanguíneas de forma qualitativa e quantitativa. Como principal achado no hemograma destacou o mais relevante que é a leucopenia, por vezes intensa com contagens inferior a $2.000/\text{mm}^3$. No entanto, existem relatos de discreta leucocitose no início da doença. A linfocitose é um achado freqüente, embora no início da doença, por vezes, pode apresentar uma discreta neutrofilia, seguida de uma leucopenia, linfocitose com a presença de linfócitos atípicos. Destacam-se o hematócrito, que deve ser monitorado de acordo com os dias da doença, uma vez que nos casos de FHD haverá um aumento do hematócrito em 20% do valor basal do paciente associado a uma trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) (HOWE, 1977; KAO *et al.*, 2005; AGEEP; MALIK; ELKARSANI, 2006; OISHI *et al.*, 2007).

O coagulograma consiste no exame que avalia as plaquetas em termos quantitativos bem como possui provas de triagem para a avaliação da coagulação sanguínea (tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina). Na dengue, estudos têm demonstrado um comprometimento na hemostasia podendo, dependendo da forma clínica, o paciente apresentar desde uma plaquetopenia com alteração da agregação plaquetária até consumo dos fatores da coagulação (HOWE, 1977; OISHI *et al.*, 2007; KAO *et al.*, 2005).

1.7.2.2 Alterações Bioquímica

As alterações hepáticas refletidas como hepatomegalia, aumento das enzimas hepáticas, hepatite fulminante e encefalopatia, já foram descritas tanto em casos de dengue clássico, como em casos de dengue hemorrágico (UEHARA *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2008).

Dentre os exames bioquímicos as alterações mais freqüentes ocorrem nos testes de função hepática os mais freqüentes: aminotransferase aspartato sérica (AST), aminotransferase alanina sérica (ALT), gama GT e fosfatase alcalina sérica. Outros exames bioquímicos que podem sofrer alterações seria dosagem de albumina sérica (HOWE, 1977; KAO *et al.*, 2005).

1.8 Diagnostico diferencial

O diagnóstico inicial da doença é clínico, com a anamnese e o exame físico do paciente, deve ser realizado o diagnóstico diferencial devido ao amplo espectro clínico da dengue e as principais doenças a serem consideradas: gripe, rubéola, sarampo e infecções virais e bacterianas (HOWE, 1977; BRASIL, 2005).

Sendo a dengue uma doença dinâmica que pode evoluir rapidamente para um quadro de resolução ou para um estado mais crítico, uma vez que somente depois da evolução de cada caso é que se verificarão quem tem tendência a ter formas graves da doença, tornando-se relevante o monitoramento de forma adequada de cada paciente visando o seu estadiamento e prevenção de casos fatais (BRASIL, 2005a).

1.9 Prevenção

A prevenção da dengue é um desafio para o sistema de saúde, uma vez que vários fatores contribuem para a não erradicação da doença principalmente por não disponibilidade de vacinas e a dificuldades na erradicação do vetor. Essa dificuldade ocorre em todo o mundo, mesmo naqueles países que realizaram campanhas de erradicação do vetor. As ações dos governos para controle das epidemias de modo geral são pouco efetivas. O controle da epidemia deve incluir medidas tais como, mobilização da sociedade, obtenção de recursos humanos e financeiros, além de redução do uso continuado de inseticidas (OMS, 2009; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Neste contexto o presente estudo se propõe a buscar uma correlação entre sinais e sintomas clínico-laboratoriais que normalmente estão disponibilizados na rede de atendimento com dengue e que sinalizem a sua gravidade, aumentando assim a sensibilidade da triagem da equipe de saúde para os casos mais graves e buscar achados laboratoriais que possam indicar essa evolução.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a dinâmica cronologicamente do perfil hematológico (Hb, Ht, leucócitos, linfócitos e plaquetas), e bioquímico (AST, ALT) em pacientes com dengue, de acordo com a forma clínica da doença, no período de janeiro a maio de 2008, em um hospital público terciário, em Fortaleza- Ceará.

2.2 Específicos

- Relacionar os dados obtidos com gênero e idade dos pacientes e com a classificação clínica da doença (clássica, hemorrágica e grave);
- Comparar os grupos de pacientes (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação às variáveis laboratoriais: Hb(g/dL), Ht(%), Leucócitos(/mm³), Linfócitos(/mm³), Plaquetas (/mm³), ALT(UI/L) e AST(UI/L), cronologicamente, segundo a forma clínica da dengue;
- Avaliar o quadro clínico e sinais de alarme para dengue na população em estudo.

3 MATERIAL E METODOS

3.1 Estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo, retrospectivo de dados obtidos a partir de prontuários de pacientes com diagnóstico sorológico de dengue em um hospital público de referência em doenças infecto-contagiosas em Fortaleza-CE.

3.2 Pacientes

Foram avaliados 154 prontuários de pacientes internados com diagnóstico de dengue, cuja idade variou de 2 a 85 anos, internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas em Fortaleza-Ceará, no período de janeiro a maio de 2008.

A população em estudo foi dividida em dois grupos: pacientes com idade inferior a 15 anos e com idade igual ou superior a 15 anos de acordo com o trabalho de Kittigul *et al.* (2007).

Os pacientes foram classificados em dengue clássica (DC), febre hemorrágica da dengue/síndrome de choque do dengue (FHD/SCD) de acordo com os critérios da OMS (2009) e em dengue grave (DG) de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2005). Foi considerado como 1º dia de doença o início dos sintomas relacionados à dengue.

Os dados coletados dos prontuários foram transcritos para ficha clínica (Apêndice A) onde constam todas as seguintes informações:

- Identificação do paciente;
- Início dos sintomas (febre, dores musculares, etc).
- Sintomatologia de acordo com a cronologia da doença;
- Exames laboratoriais: Hb, Ht, leucócitos, linfócitos, plaquetas, AST, ALT, de acordo com a cronologia da doença.

Critério de inclusão: Foram incluídos neste estudo todos os pacientes com diagnóstico de dengue com sorologia positiva usando o método ELISA de captura de IgM.

Critério de exclusão: Foram excluídos os pacientes cuja sorologia (ELISA- IGM) foi negativa para o vírus dengue.

3.3 Metodologia

3.3.1 Sorologia

A confirmação laboratorial da infecção pelo vírus do dengue no presente estudo foi realizada através do teste sorológico usando o método ELISA de captura de IgM.

O teste de captura de IgM baseia-se na detecção de anticorpos IgM específicos aos quatro sorotipos do vírus dengue. O anticorpo IgM anti-dengue se desenvolve rapidamente após o quinto dia do início da doença, na maioria dos casos, tanto nas primeiras infecções quanto nas reinfecções, os anticorpos IgM são detectáveis. Para a detecção de IgM foi utilizado o “Teste de captura ELISA – IgM de dengue” da marca Panbio Diagnóstica, conforme as especificações do fabricante. Este exame foi realizado no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), em Fortaleza, Ceará.

3.3.2 Hemograma

O hemograma foi realizado por metodologia automatizada utilizando o equipamento da Abbott modelo CELL-DYN 1400.

A análise foi realizada levando em consideração as variáveis hematológicas que de acordo com a literatura (LEE *et al.*, 2008; CHAU *et al.*, 2010) sofrem alterações relevante durante o período da doença tais como: hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), leucócitos, linfócitos e contagem das plaquetas. A trombocitopenia foi definida por uma contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$, a leucopenia com contagem de leucócitos menor que $4.000/\text{mm}^3$ (CHACKO *et al.*, 2007).

3.3.3 Bioquímica

As dosagens da AST (aspartato aminotransferase), e da ALT (alanina aminotransferase) anteriormente conhecidas como TGO e TGP, respectivamente. Foram realizadas por metodologia automatizada no equipamento de marca TARGA BTS 3.000. O valor de referência adotado para AST foi até 37 UI/L e ALT de 41 UI/L (LEE *et al.*, 2008).

3.4 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de Ética do Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará através do parecer de número 061/2009 (Anexo A).

3.5 Análises estatísticas

Foi realizada a estatística descritiva através do teste qui-quadrado para comparação das variáveis: sexo, idade e formas clínicas da dengue. Compararam-se os grupos de pacientes (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação às variáveis laboratoriais Hb, Ht, leucócitos, linfócitos, plaquetas, ALT e AST. Cada uma dessas variáveis foi analisada separadamente para as três classificações clínicas da doença (clássica, hemorrágica e grave), do 1º ao 12º dia de evolução da doença. Utilizou-se o pacote estatístico de distribuição livre R-GUI, como um apoio computacional para a execução dos métodos de comparação. No caso, foram adotados dois métodos, o teste não paramétrico de Soma de Postos de Wilcoxon (teste de Mann-Whitney), o teste t de Student e resultados apresentados na forma de boxplot utilizando o programa PRISMA 5.0 com índice de significância $\alpha = 5\%$, portanto com um nível de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

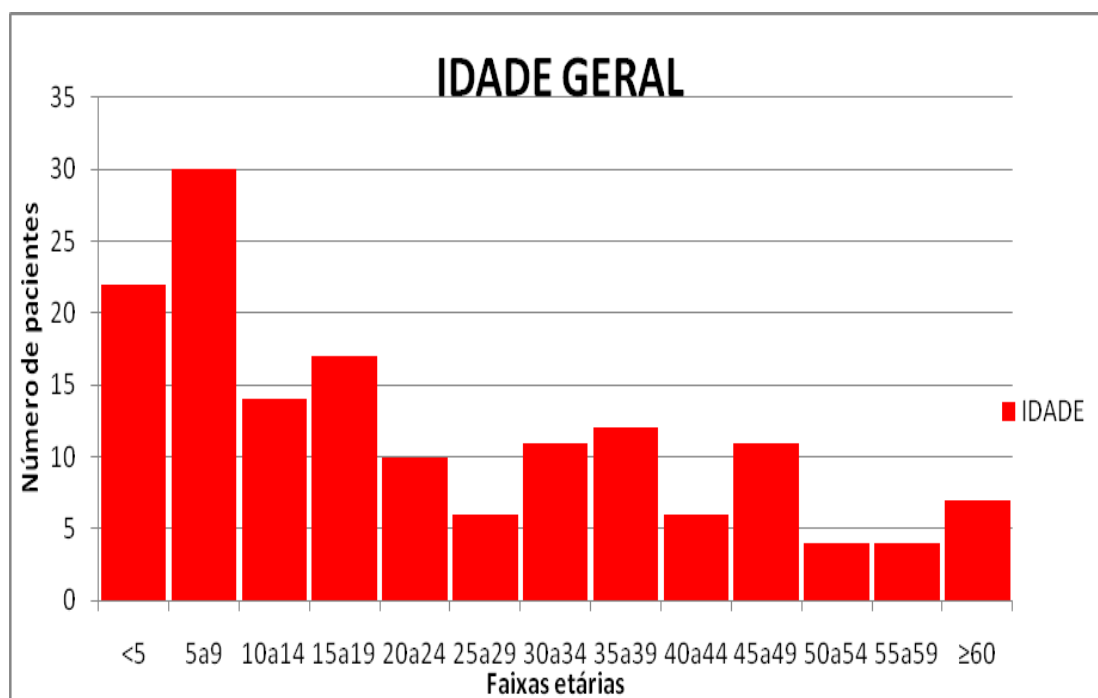
Foram analisados 154 prontuários de pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de dengue. Constituído por 82 pacientes do sexo feminino (53,25%) e 72 masculinos (46,75%) (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição dos pacientes quanto ao sexo.

Sexo	Nº (%)	Qui-quadrado (Correção de Yates)
Feminino	82 (53,25%)	P=0,64
Masculino	72 (46,75 %)	
Total	154 (100%)	

A idade dos pacientes variou de 2 a 85 anos, com predomínio dos pacientes da faixa etária de 0 a 9 anos com 52 pacientes.(figura 7)

Figura 7: Distribuição da população estudada segundo a faixa etária (n=154).



Quanto à forma clínica, baseado nos critérios da OMS e brasileiros a amostra foi constituída por 20 (13%) de pacientes com DC, 44 (28,6%) de pacientes com DG e 90 (58,4%) de FHD. Houve um predomínio da FHD, seguido da DG, e da DC.

Para comparação dos dados laboratoriais e clínicos, de acordo com Kittigul e colaboradores (2007) e Cordeiro (2007) a população em estudo foi dividida em dois grupos: pacientes com idade inferior a 15 anos e com idade igual ou superior a 15 anos, respectivamente, 66 (42,86%) e 88 (57,14%).

A distribuição dos pacientes quanto à forma clínica da dengue e ao sexo, foi verificado que não houve diferença estatisticamente significativa no percentual na DC, que apresentou números similares de pacientes com 10 (6,50%) e na FHD 47 (30,51%) pacientes do sexo masculino e 43 (27,92%) do sexo feminino, na DG houve um predomínio do sexo feminino, 29 (18,83%) contra 15 (9,74%) do sexo masculino, onde o teste do qui-quadrado evidenciou que houve diferença significativa quanto ao sexo nessa forma clínica ($p=0,01$) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos pacientes, quanto ao sexo e a classificação clínica da dengue.

Forma clínica da dengue	Feminino	Masculino	Qui-quadrado
	n (%)	n (%)	
DC	10 (6,50%)	10 (6,50%)	*P=0,01
FHD	43 (27,92%)	47 (30,51%)	
DG	29 (18,83%)	15 (9,74%)	
Total	82 (53,25%)	72 (46,75%).	

DC=clássica; FHD= febre hemorrágica da dengue; DG=dengue grave

Na distribuição dos pacientes com dengue por faixa etária e quanto à classificação clínica, foi observada na faixa etária inferior a 15 anos na DC, FHD e DG, 4 (2,60%), 44 (28,57%) 18 (11,69%) pacientes respectivamente, houve uma predominância porém não significativa ($p=0,06$), na faixa etária maior de 15 anos, apresentando na DC, FHD e DG, 16(10,39%) , 46 (29,87%) e 26 (16,88%) respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos pacientes com dengue (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos), quanto à classificação clínica da doença.

Forma clínica da Dengue	Faixa etária < 15 anos (%)	Faixa etária ≥ 15 anos (%)	Total	Qui-quadrado
DC	4 (2,60%)	16 (10,39%)	20	P=0,06
FHD	44 (28,57%)	46 (29,87%)	90	
DG	18 (11,69%)	26 (16,88%)	44	
Total	66 (42,86%)	88 (57,14%)	154	

DC=clássica; FHD= febre hemorrágica da dengue; DG=dengue grave

Foi realizado a análise estatística dos parâmetros Hb, Ht, leucócitos, linfócitos, plaquetas, AST e ALT nos grupos da faixa etária < 15 anos e da faixa etária ≥ 15 anos, segundo a classificação clínica da dengue e a cronologia da doença. Os resultados com ausência de desvio padrão se deve a apenas um paciente ter realizado exames neste período.

Na tabela 5, no primeiro dia de evolução da doença, observou-se que os 2 grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) apresentaram as médias das variáveis laboratoriais estatisticamente iguais, para ambos os testes (*Wilcoxon* e *t-student*). Na variável leucócitos na faixa etária < 15 anos e quanto as formas clínicas DC e DG, apresentaram valores médios elevados de 13.700/mm³ e 13.100/mm³, respectivamente. Quanto à contagem de plaquetas as formas clínicas FHD e DG, apresentaram valores médios abaixo de 100.000/mm³ nos dois grupos. Em relação à ALT foi observado um aumento nos valores médios na FHD na faixa etária < 15anos e na DG na faixa etária ≥ 15 anos, na AST foram observados resultados similares a ALT sendo que houve também alterações na média na faixa etária ≥ 15 anos tanto na FHD como na DG (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no primeiro dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
1	<i>Hb (g/dL)</i>	<i>Clássica</i>	11,50	0,71	16,00	-	ns	ns
		<i>Hemorrágica</i>	13,33	2,52	13,75	0,96	ns	ns
		<i>Grave</i>	12,00	-	13,80	2,49	ns	ns
	<i>Ht (%)</i>	<i>Clássica</i>	35,00	1,41	46,00	-	ns	ns
		<i>Hemorrágica</i>	39,00	7,55	30,50	20,62	ns	ns
		<i>Grave</i>	36,00	-	40,00	6,28	ns	ns
	<i>Leucócitos (/mm³)</i>	<i>Clássica</i>	13.700,00	5.374,01	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	8.766,67	5.063,92	4.893,33	1.263,38	ns	ns
		<i>Grave</i>	13.100,00	-	4.050,00	500,00	ns	ns
	<i>Linfócitos (/mm³)</i>	<i>Clássica</i>	2.781,50	2.253,55	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	4.165,00	2.672,17	1.382,67	477,82	ns	ns
		<i>Grave</i>	131,00	-	1.836,50	973,76	ns	ns
	<i>Plaquetas (/mm³)</i>	<i>Clássica</i>	361.900,00	41.153,61	204.000,00	-	ns	ns
		<i>Hemorrágica</i>	60.666,67	41.186,57	75.000,00	77.659,51	ns	ns
		<i>Grave</i>	44.000,00	22.627,42	31.500,00	17.445,15	ns	ns
	<i>ALT (UI/L)</i>	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	46,00	-	27,00	-	ns	ns
		<i>Grave</i>	15,00	-	117,25	79,79	ns	ns
	<i>AST (UI/L)</i>	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	137,00	-	86,00	-	ns	ns
		<i>Grave</i>	36,00	-	144,75	50,97	ns	ns

Nota: (ns) estatisticamente não significante. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

A igualdade das médias entre os grupos permaneceram no segundo dia de evolução da doença, para quase todas as variáveis, exceto para a Hb que diminuiu a variabilidade existente nas concentrações do grupo da faixa etária ≥ 15 anos do primeiro ao segundo dia, levando a uma diferença significativa, a 90% de confiança. Na DC na faixa etária dos pacientes < de 15 anos, observou-se, uma leucocitose (13.200/mm³) e plaquetopenia abaixo de 100.000/mm³ na FHD e DG e na faixa etária ≥15 anos, na DG, foi observado uma diminuição no número de plaquetas (64.000/mm³). A AST apresentou valores elevados nas duas faixas etárias, enquanto que a ALT permaneceu com valores normais, exceto na DG na faixa etária ≥15 anos (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no segundo dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
2	Hb (g/dL)	Clássica	11,00	-	14,50	2,12	ns	nr
		Hemorrágica	13,33	2,45	13,80	2,49	ns	ns
		Grave	12,00	0,00	13,80	1,48	ns	>*
	Ht (%)	Clássica	32,00	-	42,00	5,66	ns	nr
		Hemorrágica	39,56	4,95	32,40	19,15	ns	ns
		Grave	33,00	-	39,40	3,36	ns	nr
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	13.200,00	-	6.405,00	134,35	ns	nr
		Hemorrágica	6.793,75	3.216,08	4.860,00	1.787,29	ns	ns
		Grave	4.400,00	-	5.340,00	1.217,78	ns	nr
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	1.848,00	-	441,70	-	ns	nr
		Hemorrágica	2.445,36	1.885,93	1.953,73	1.279,50	ns	ns
		Grave	2.244,00	-	2.610,00	1.763,31	ns	nr
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	296.000,00	-	176.500,00	28.991,38	ns	nr
		Hemorrágica	90.444,44	64.267,24	108.750,00	98.658,92	nr	ns
		Grave	39.500,00	17.677,67	64.000,00	94.180,68	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	60,00	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	109,50	0,71	120,00	-	ns	nr
		Grave	-	-	116,67	84,36	nr	nr
	ALT (UI/L)	Clássica	19,00	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	32,00	7,07	25,00	-	ns	nr
		Grave	-	-	121,33	96,21	nr	nr

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

No terceiro dia foi verificada uma diferença (com 90% de confiança, pelo teste *t-Student*) entre os grupos, na Hb dos pacientes com FHD. Em relação ao Ht foi observado um aumento no valor médio na FHD na faixa etária ≥ 15 anos em comparação ao 1º e 2º dia de evolução da doença. Ainda na FHD observou-se que na faixa etária < 15 anos apresentou linfócitos (2.918,51/mm³) superior aos da faixa etária ≥ 15 anos (1.517,50/mm³) (com 95% de confiança, ambos os testes). As demais variáveis não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Quanto à média foi observada na FHD, na contagem das plaquetas, que ambas as faixas etárias apresentaram valores inferiores a 100.000/mm³, como também na DG na faixa etária ≥15anos. Em relação à ALT houve elevações em ambas as faixas etárias na FHD e na DG somente no grupo ≥15 anos, resultados similares foram encontrados na AST (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no terceiro dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
3	Hb (g/dL)	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	12,40	2,76	14,38	2,73	ns	<*
		<i>Grave</i>	12,00	-	13,20	2,28	ns	ns
	Ht (%)	<i>Clássica</i>	35,00	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	35,70	7,96	41,67	11,24	ns	ns
		<i>Grave</i>	-	-	38,40	4,28	nr	nr
	Leucócitos (/mm ³)	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	5.550,00	3.162,37	5.996,43	1.906,31	ns	ns
		<i>Grave</i>	-	-	6.060,00	2.437,83	nr	nr
	Linfócitos (/mm ³)	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	2.918,51	2.488,11	1.517,50	1.311,77	>**	>**
		<i>Grave</i>	-	-	3.585,40	2.521,37	nr	nr
	Plaquetas (/mm ³)	<i>Clássica</i>	162.000,00	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	61.800,00	62.099,92	83.055,56	80.450,55	ns	ns
		<i>Grave</i>	159.000,00	-	39.800,00	19.097,12	ns	ns
	ALT (UI/L)	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	ns	ns
		<i>Hemorrágica</i>	48,50	37,86	56,83	33,88	ns	ns
		<i>Grave</i>	-	-	143,00	-	nr	nr
	AST (UI/L)	<i>Clássica</i>	-	-	-	-	nr	nr
		<i>Hemorrágica</i>	115,75	92,23	79,00	44,42	ns	ns
		<i>Grave</i>	-	-	154,00	-	nr	nr

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação.(-) ausência de dados.

No quarto dia de evolução, o Ht dos pacientes com DC foi menor na faixa etária < 15 anos do que na faixa etária ≥15 anos, com diferença significativa. Na DG na faixa etária < 15 anos, foi observado um paciente com valores de Hb, Ht, leucócitos e linfócitos muito abaixo do normal. Na mesma faixa etária, na DC foram observados valores elevados de leucócitos e linfócitos de 17.200/mm³ e de 11.696/mm³ respectivamente. As plaquetas nesse dia foram encontradas valores inferiores a 100.000/mm³ nas duas faixas etárias. Os níveis médios de AST foram inferiores na faixa etária < 15 anos em relação à faixa etária ≥ 15 anos na forma clínica FHD. Para os pacientes com DG a diferença foi detectada nas seguintes variáveis Hb, Ht, AST (Tabela 8).

Tabela 8: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no quarto dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
4	Hb (g/dL)	Clássica	11,00	-	14,25	0,50	ns	nr
		Hemorrágica	13,07	3,17	14,47	2,03	ns	ns
		Grave	6,00	-	12,88	0,99	<*	nr
	Ht (%)	Clássica	34,00	1,41	42,00	1,41	<*	<***
		Hemorrágica	38,00	9,69	42,71	4,50	ns	ns
		Grave	17,00	-	39,25	3,11	<*	ns
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	17.200,00	-	2.300,00	871,78	ns	ns
		Hemorrágica	5.771,33	3.102,03	5.303,08	3.274,62	ns	ns
		Grave	1.900,00	-	4.660,00	2.254,55	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	11.696,00	-	515,67	157,96	ns	ns
		Hemorrágica	2.812,54	2.227,35	2.007,10	2.090,28	ns	ns
		Grave	684,00	-	2.654,20	1.990,03	ns	ns
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	97.750,00	91.570,33	72.666,67	31.564,75	ns	ns
		Hemorrágica	44.428,57	32.143,22	64.933,33	53.606,33	ns	ns
		Grave	53.000,00	-	76.625,00	52.931,05	ns	nr
	ALT (UI/L)	Clássica	15,00	-	13,00	-	ns	nr
		Hemorrágica	18,25	7,41	94,63	84,07	ns	ns
		Grave	24,00	-	89,50	75,66	ns	nr
	AST (UI/L)	Clássica	67,00	-	17,00	-	ns	nr
		Hemorrágica	78,75	44,81	113,88	83,04	<***	<***
		Grave	54,00	-	199,67	172,99	<***	<***

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação.

(-) ausência de dados.

No quinto dia de evolução da dengue, foi onde se observou uma maior quantidade de diferenças das variáveis estudadas, entre os grupos. A Hb foi menor na faixa etária < 15 anos nas três formas clínicas da dengue. O Ht foi menor na faixa etária < 15 anos com DC e FHD. Os leucócitos e os linfócitos foram maiores na faixa etária < 15 anos, apenas na FHD. Todas as alterações acima citadas foram significantes, exceto a Hb, na DG. Quanto à média dos leucócitos e linfócitos na DC foi observado um aumento na faixa etária < 15 anos e na DG houve uma diminuição dessa variável. Em relação ao número de plaquetas, nas formas clínicas e em ambas as faixas etárias, foram encontradas a média de valores abaixo de 100.000/mm³ com exceção da DG na faixa etária < 15 anos. Na AST a média dos valores nos

grupos em estudo e nas formas DC, FHD e DG estão com valores médios aumentados, já na AST o resultado encontrado são similares, exceto na DC na faixa etária < 15 anos (Tabela 9).

Tabela 9: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no quinto dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
5	Hb (g/dL)	Clássica	10,00	0,00	13,71	1,98	<***	<***
		Hemorrágica	12,52	2,58	14,73	1,80	<***	<***
		Grave	11,00	3,46	11,89	1,69	ns	ns
	Ht (%)	Clássica	32,33	3,51	40,33	5,35	<*	<***
		Hemorrágica	36,55	7,56	40,50	9,25	<***	<*
		Grave	32,45	9,00	36,33	6,98	ns	ns
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	13.300,00	-	4.325,00	4.115,39	ns	ns
		Hemorrágica	7.005,88	4.158,20	4.567,39	2.434,21	>***	>***
		Grave	2.975,00	1.939,72	4.300,00	1.701,47	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	9.709,00	-	2.234,71	2.564,56	ns	nr
		Hemorrágica	3.617,44	2.298,30	1.390,09	1.509,26	>***	>***
		Grave	1.721,00	1.184,76	1.922,14	1.090,55	ns	ns
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	84.200,00	44.865,58	64.375,00	29.271,82	ns	ns
		Hemorrágica	41.181,82	37.064,47	41.524,14	48.004,86	ns	ns
		Grave	122.250,00	126.075,04	66.875,00	46.679,57	ns	ns
	ALT (UI/L)	Clássica	21,00	-	49,50	37,22	ns	nr
		Hemorrágica	93,73	166,58	64,20	45,55	ns	ns
		Grave	46,00	-	113,25	126,08	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	79,00	-	70,25	50,07	ns	ns
		Hemorrágica	153,25	120,01	110,56	81,99	ns	ns
		Grave	70,00	70,71	116,00	60,32	ns	nr

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

No sexto dia de evolução da dengue, a Hb na faixa etária < 15 anos, com DC aumentou ficando próxima às da faixa etária ≥ 15 anos, conseqüentemente não apresentou diferença de média, exceto na FHD, que mesmo com um aumento em ambos os grupos, a Hb na faixa etária < 15 anos permaneceu inferior. Com relação às contagens das plaquetas na DC, observou-se um aumento na faixa etária < 15 anos e uma diminuição nos faixa etária ≥ 15 anos, do quinto ao sexto dia, porém não significativa, permanecendo nas três formas clínicas com valores médios menores de 100.000/mm³. Em relação ao Ht foi verificado nas formas FHD e DG, uma diferença significativa, entre os grupos, em apenas um método estatístico

empregado. Na ALT, foi observado que na faixa etária ≥ 15 anos nas formas clínicas permaneceu com a média aumentada, enquanto que na AST foi observado nas duas faixas etárias, sendo significante somente na FHD (Tabela 10).

Tabela 10: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no sexto dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
6	Hb (g/dL)	Clássica	12,00	1,00	13,14	1,35	ns	ns
		Hemorrágica	13,17	2,12	14,17	1,78	<*	<***
		Grave	11,86	1,35	12,10	2,28	ns	ns
	Ht (%)	Clássica	33,67	2,52	36,92	4,90	ns	ns
		Hemorrágica	38,31	5,73	40,62	4,69	ns	<*
		Grave	34,14	2,67	35,80	7,24	<*	ns
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	9.800,00	6.081,12	4.680,00	1.905,78	ns	ns
		Hemorrágica	6.196,00	2.792,32	5.358,33	2.521,20	ns	ns
		Grave	6.085,71	3.678,06	4.388,89	2.387,70	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	6.100,00	3.337,54	2.894,00	1.770,63	ns	ns
		Hemorrágica	3.405,46	2.106,95	2.591,48	2.384,16	ns	ns
		Grave	3.611,00	3.210,06	2.470,33	1.767,28	ns	ns
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	90.333,33	13.051,18	35.714,29	17.235,27	ns	ns
		Hemorrágica	48.817,86	35.090,51	46.300,00	34.948,39	ns	ns
		Grave	67.285,71	86.127,26	54.200,00	31.832,20	ns	ns
	ALT (UI/L)	Clássica	27,00	-	46,00	18,38	ns	nr
		Hemorrágica	40,57	28,51	125,67	183,40	ns	ns
		Grave	38,00	28,30	80,33	91,86	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	90,00	-	62,00	24,04	ns	nr
		Hemorrágica	123,73	66,40	177,40	213,08	<*	<*
		Grave	98,75	46,79	93,33	51,88	ns	ns

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

No sétimo dia de evolução da dengue, houve uma discreta diminuição da Hb, na faixa etária < 15 anos levando novamente a uma diferença desse parâmetro comparado com os da faixa etária ≥ 15 anos, para ambas as formas clínicas da dengue. Em relação ao Ht observou-se uma diferença entre os grupos, pois houve uma queda dessa variável para a faixa etária < 15 anos, distanciando mais ainda dos valores da faixa etária ≥ 15 anos. A contagem de linfócitos também apresentou diferença entre os grupos, porém significante somente na FHD. A contagem das plaquetas na faixa etária < 15 anos apresentou uma queda discreta, ficando próxima a da faixa etária ≥ 15 anos, conseqüentemente a igualdade estatística, mas

permanecendo com a média inferior a 100.000/mm³. Quanto às enzimas hepáticas, ALT e AST, nas formas clínicas e em ambas as faixas etárias foram observados valores médios aumentados, porém não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 11).

Tabela 11: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no sétimo dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
7	Hb (g/dL)	Clássica	11,50	0,71	13,50	1,85	ns	<*
		Hemorrágica	11,85	2,77	13,55	1,88	<***	<***
		Grave	11,44	1,51	12,94	1,98	<*	<***
	Ht (%)	Clássica	33,50	2,12	38,86	5,49	ns	<*
		Hemorrágica	34,42	5,04	40,30	4,51	<***	<***
		Grave	33,87	3,49	37,25	5,03	<*	<***
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	4.900,00	-	5.685,71	4.046,99	ns	nr
		Hemorrágica	6.004,00	3.178,24	6.984,85	8.621,89	ns	ns
		Grave	7.762,50	6.326,12	5.361,54	3.309,97	>*	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	3.528,00	-	3.101,29	3.096,65	ns	nr
		Hemorrágica	3.783,75	2.658,82	3.864,55	6.314,22	<***	<*
		Grave	4.748,75	4.268,30	2.538,85	1.536,24	ns	ns
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	58.000,00	11.313,71	38.228,57	26.829,69	ns	ns
		Hemorrágica	46.766,67	57.512,63	30.769,74	19.396,68	ns	ns
		Grave	54.400,00	74.635,71	36.937,50	28.875,52	ns	ns
	ALT (UI/L)	Clássica	55,50	6,36	131,33	93,75	ns	ns
		Hemorrágica	67,73	48,39	102,19	109,08	ns	ns
		Grave	61,00	56,36	138,33	142,40	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	136,00	0,00	165,75	176,56	ns	ns
		Hemorrágica	171,40	106,51	144,05	118,46	ns	ns
		Grave	136,75	89,37	130,00	80,63	ns	ns

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação.(-) ausência de dados.

No oitavo dia de evolução da dengue a Hb e o Ht, na faixa etária < 15 anos apresentou valores inferiores em relação à faixa etária ≥ 15 anos, nas três formas clínicas da dengue. O quadro da contagem das plaquetas progrediu com valores inferiores na faixa etária ≥ 15 anos em relação à faixa etária < 15 anos. Em relação às contagens de leucócitos e de linfócitos foi verificado um aumento nas três formas clínicas na faixa etária < 15 anos em relação aos da faixa etária ≥ 15 anos. Quanto à ALT e AST nas formas cónicas e nos dois grupos estudados continuaram com valores médios aumentados (Tabela 12).

Tabela 12: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no oitavo dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
8	Hb (g/dL)	Clássica	11,00	0,00	13,31	1,97	ns	<***
		Hemorrágica	11,28	1,84	13,13	2,43	<***	<***
		Grave	11,38	1,50	12,95	1,10	<***	<***
	Ht (%)	Clássica	32,00	0,00	38,08	5,02	ns	<***
		Hemorrágica	33,21	5,36	37,27	8,41	<***	<***
		Grave	33,77	3,35	37,55	2,72	<***	<***
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	5.800,00	141,42	4.741,67	2.150,46	ns	ns
		Hemorrágica	6.784,55	2.585,88	5.385,19	2.167,36	>***	>***
		Grave	5.050,00	1.873,50	4.894,12	2.134,68	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	4.443,50	641,35	2.849,50	1.677,13	>*	ns
		Hemorrágica	3.981,37	2.088,46	2.615,69	1.492,22	>***	>***
		Grave	3.426,08	1.300,89	2.553,12	1.147,93	>***	>***
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	95.500,00	3.535,53	43.176,92	27.091,33	>***	>***
		Hemorrágica	56.960,00	54.962,47	33.393,55	20.702,69	>*	>*
		Grave	41.146,15	42.129,89	32.105,00	29.706,80	>*	>*
	ALT (UI/L)	Clássica	-	-	128,00	53,99	nr	nr
		Hemorrágica	63,33	42,16	118,85	101,86	ns	ns
		Grave	45,14	28,64	60,60	33,36	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	-	-	172,83	83,00	nr	nr
		Hemorrágica	129,44	63,75	152,92	72,12	ns	<*
		Grave	104,29	31,48	94,82	56,19	ns	ns

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

No nono dia de evolução da dengue, as alterações anteriores referente às variáveis Hb e Ht se mantiveram, com mudanças no perfil da AST na DG, onde a faixa etária < 15 anos apresentou níveis significativamente inferiores aos da faixa etária ≥ 15 anos, mantendo valores aumentados tanto na AST como na ALT com exceção da DG na faixa etária < 15 anos. A diferença na contagem de plaquetas, na DC foi significativa, porém foram mantidos valores inferiores na FHD e DG, na faixa etária ≥15 anos nas três formas clínicas com valores médios mantendo-se inferiores a 100.000/mm³. A contagem de linfócitos foi maior na faixa etária < 15 anos do que na faixa etária ≥ 15 anos, nas três classificações clínicas da dengue, sendo significativa na DG (Tabela 13).

Tabela 13: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no nono dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
9	Hb (g/dL)	Clássica	11,50	0,71	13,78	1,56	ns	<***
		Hemorrágica	11,25	0,97	13,26	1,72	<***	<***
		Grave	11,00	2,32	12,47	1,42	ns	<*
	Ht (%)	Clássica	33,50	0,71	39,63	5,13	ns	<***
		Hemorrágica	32,70	2,45	36,17	9,78	<***	<*
		Grave	31,57	6,91	35,94	4,35	<***	<*
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	7.550,00	1.626,35	6.477,78	3.992,11	ns	ns
		Hemorrágica	5.931,25	1.814,28	5.413,79	1.676,89	ns	ns
		Grave	5.738,46	2.307,07	5.706,25	2.370,22	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	4.662,00	195,16	3.436,00	2.404,80	ns	ns
		Hemorrágica	3.055,69	1.609,93	2.376,52	1.106,89	ns	ns
		Grave	3.671,69	1.875,06	2.795,73	1.099,46	>*	>*
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	217.500,00	7.778,17	83.750,00	36.248,15	>***	>***
		Hemorrágica	89.050,00	58.479,39	69.971,43	59.207,75	ns	ns
		Grave	66.642,86	46.688,18	64.705,88	64.778,24	ns	ns
	ALT (UI/L)	Clássica	-	-	113,67	21,59	nr	nr
		Hemorrágica	102,00	61,61	105,09	56,67	ns	ns
		Grave	16,67	7,23	82,17	76,82	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	-	-	121,25	26,78	nr	nr
		Hemorrágica	193,67	82,86	115,92	76,77	ns	ns
		Grave	47,67	31,90	77,50	57,51	<***	<*

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

No décimo dia, permaneceram as diferenças nas variáveis Hb e Ht, e retornando ao fato da faixa etária < 15 anos apresentar contagem de plaquetas inferior ao da faixa etária ≥15 anos. Observou-se também que a contagem de linfócitos foi maior na FHD. Um comportamento semelhante ocorreu no décimo primeiro dia, só que já nesse patamar dos dias analisados da doença, verificaram-se poucas alterações (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no décimo dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue	Grupos				Comparação		
		Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão			
10	Hb (g/dL)	Clássica	-	-	12,75	0,96	nr	nr
		Hemorrágica	11,25	1,06	13,90	1,68	<***	<***
		Grave	11,63	1,06	13,20	0,92	<***	<***
	Ht (%)	Clássica	-	-	34,20	5,68	nr	nr
		Hemorrágica	33,18	1,40	39,55	4,21	<***	<***
		Grave	32,88	2,95	37,78	1,99	<***	<***
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	-	-	4.575,00	1.567,11	nr	nr
		Hemorrágica	5.209,09	1.615,83	5.442,11	1.320,07	ns	ns
		Grave	5.328,57	1.929,35	5.211,11	2.332,62	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	-	-	2.076,00	819,89	nr	nr
		Hemorrágica	3.407,91	1.076,88	2.522,74	722,13	>***	>***
		Grave	2.769,29	1.098,50	2.845,44	1.427,58	ns	ns
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	-	-	93.475,00	109.260,71	nr	nr
		Hemorrágica	26.157,89	58.783,28	78.550,00	39.726,00	<***	<***
		Grave	84.875,00	53.589,54	68.500,00	34.725,11	ns	ns
	ALT (UI/L)	Clássica	-	-	54,00	-	ns	ns
		Hemorrágica	63,00	-	122,71	63,74	ns	nr
		Grave	87,00	30,12	82,33	52,29	ns	ns
	AST (UI/L)	Clássica	-	-	45,00	-	nr	nr
		Hemorrágica	168,00	-	140,71	78,55	ns	nr
		Grave	103,00	33,81	77,00	41,73	ns	ns

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

Tabela 15: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no décimo primeiro dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue		Grupos				Comparação	
			Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcoxon	t-Student
			Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão		
11	Hb (g/dL)	Clássica	-	-	13,50	1,73	nr	nr
		Hemorrágica	12,00	0,00	12,86	1,83	ns	ns
		Grave	9,83	3,43	12,75	0,97	<*	<*
	Ht (%)	Clássica	-	-	39,25	5,32	nr	nr
		Hemorrágica	35,00	1,41	36,00	3,98	ns	ns
		Grave	28,50	10,19	37,00	2,80	<***	<*
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	-	-	8.333,33	4.350,10	nr	nr
		Hemorrágica	7.866,67	1.700,98	6.033,33	2.722,74	ns	ns
		Grave	5.983,33	762,67	12.250,00	22.799,04	ns	ns
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	-	-	3.693,67	2.038,79	nr	nr
		Hemorrágica	2.814,00	681,71	2.672,17	1.303,11	ns	ns
		Grave	3.614,00	617,87	2.438,22	1.021,33	>**	>**
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	-	-	169.250,00	84.527,61	nr	nr
		Hemorrágica	137.333,33	97.940,46	98.307,69	51.352,35	ns	ns
		Grave	161.000,00	42.591,08	97.000,00	81.413,76	>*	>*
	ALT (UI/L)	Clássica	-	-	85,00	-	nr	nr
		Hemorrágica	37,00	-	76,80	56,96	ns	ns
		Grave	-	-	138,00	48,66	nr	nr
	AST (UI/L)	Clássica	-	-	64,00	-	nr	nr
		Hemorrágica	87,00	-	95,60	40,96	ns	nr
		Grave	-	-	151,00	84,84	nr	nr

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação.

(-) ausência de dados.

As diferenças entre os grupos foram ainda menores no décimo segundo dia da evolução da dengue, em todas as formas clínicas (Tabela 16).

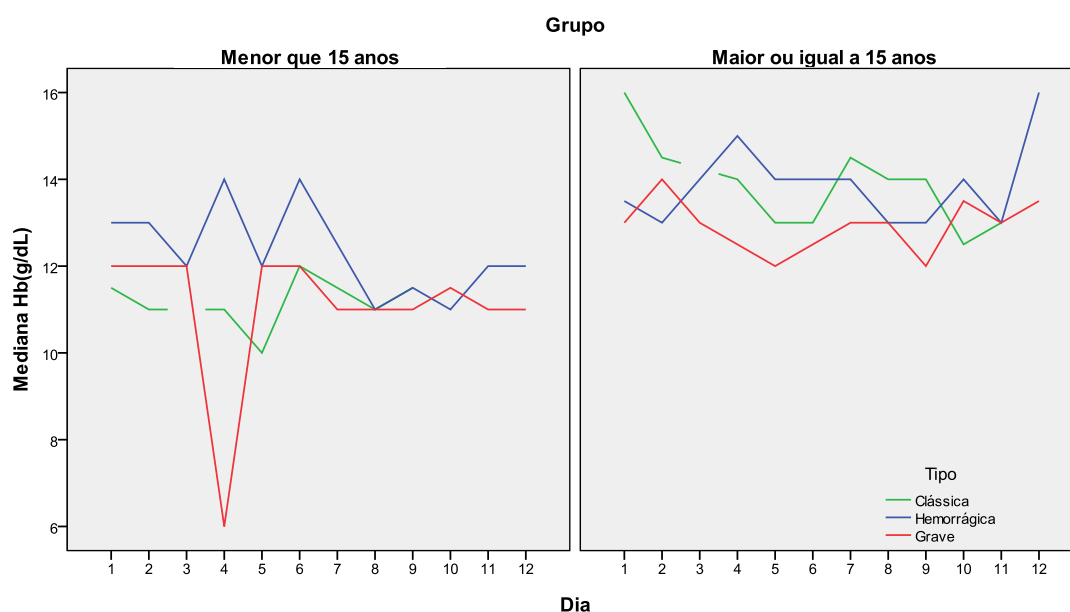
Tabela 16: Comparação entre os grupos (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos) em relação aos parâmetros laboratoriais, nas formas clínicas, no décimo segundo dia de evolução da doença.

Dia	Variáveis/Forma clínica da dengue		Grupos				Comparação	
			Faixa etária < 15 anos		Faixa etária ≥ 15 anos		Wilcox	t-Student
			Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão		
12	Hb (g/dL)	Clássica	-	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	12,00	0,00	16,00	-	nr	nr
		Grave	11,00	-	13,00	1,41	ns	nr
	Ht (%)	Clássica	-	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	34,00	2,83	-	-	nr	nr
		Grave	33,00	-	38,00	3,37	ns	nr
	Leucócitos (/mm ³)	Clássica	-	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	4.200,00	-	-	-	nr	nr
		Grave	5.100,00	-	5.475,00	2.775,34	ns	nr
	Linfócitos (/mm ³)	Clássica	-	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	3.570,00	-	-	-	nr	nr
		Grave	3.672,00	-	2.328,25	1.691,36	ns	nr
	Plaquetas (/mm ³)	Clássica	-	-	0,00	-	nr	nr
		Hemorrágica	36.000,00	64.874,24	197.000,00	-	ns	nr
		Grave	202.000,00	-	183.750,00	161.231,45	ns	nr
	ALT (UI/L)	Clássica	-	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	-	-	-	-	nr	nr
		Grave	-	-	128,00	42,58	nr	nr
	AST (UI/L)	Clássica	-	-	-	-	nr	nr
		Hemorrágica	-	-	-	-	nr	nr
		Grave	-	-	122,00	61,83	nr	nr

Nota: *, ** e *** representa diferença média estatística significativa respectivamente aos níveis de 1%, 5% e 10%. (ns) estatisticamente não significativa. (nr) não foi possível realizar o teste por se ter pouca ou nenhuma observação. (-) ausência de dados.

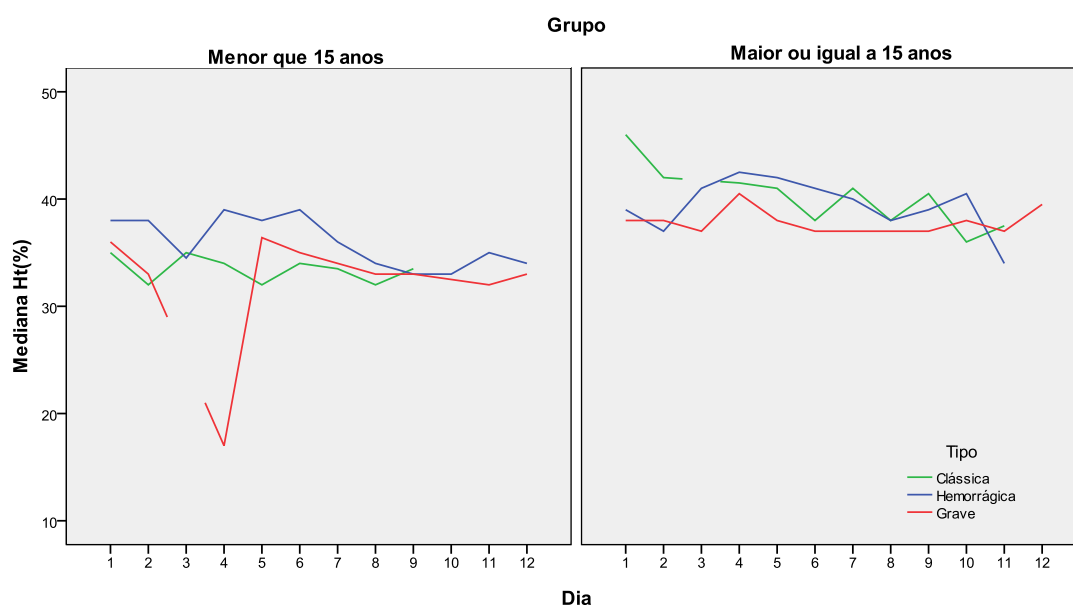
Na figura 8 foi verificado na faixa etária < 15 anos com DC um aumento na Hb a partir do 5º dia, com recuperação no 7º dia e na faixa etária ≥ 15 anos uma queda a partir do 2º dia com oscilação dos valores no decorrer da evolução da doença. Na faixa etária < 15 anos na FHD o aumento da Hb ocorreu a partir do 3º dia, com recuperação no 8º dia e na faixa etária ≥ 15 anos o aumento ocorreu a partir do 2º dia com variação no decorrer da doença. Na DG foi verificado uma queda, no 4º dia com recuperação a partir do 5º dia e na faixa etária ≥ 15 anos um aumento no início da evolução da doença seguido de uma queda a partir do 2º dia mantendo variações durante o seguimento da doença.

Figura 8: Dinâmica dos níveis de Hb em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



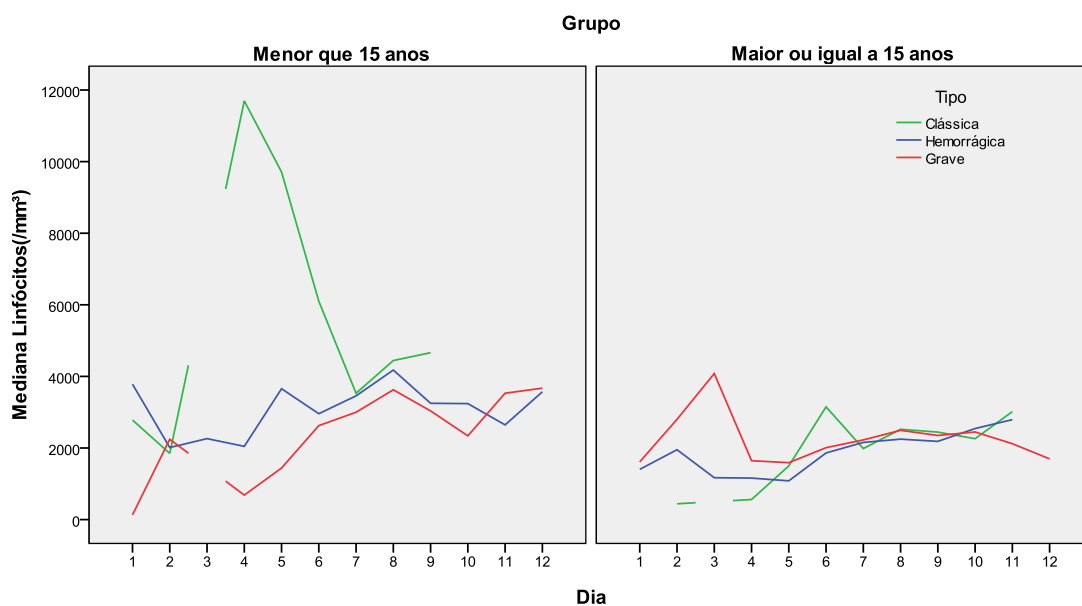
Na figura 9 foi verificado na faixa etária < 15 anos com DC, que a dinâmica do Ht apresentou poucas alterações na evolução da doença, enquanto que na faixa etária ≥ 15 anos houve uma queda a partir do 2º dia com oscilação dos valores no decorrer da evolução da doença. Na faixa etária < 15 anos na FHD o aumento do Ht ocorreu a partir do 3º dia, com recuperação no 8º dia e na faixa etária ≥ 15 anos o aumento ocorreu a partir do 2º dia com variação no decorrer da doença. Na DG foi verificado uma queda, no 4º dia com recuperação a partir do 5º dia e na faixa etária ≥ 15 anos um aumento no início da evolução da doença mantendo variações durante o seguimento da doença.

Figura 9: Dinâmica do Ht em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



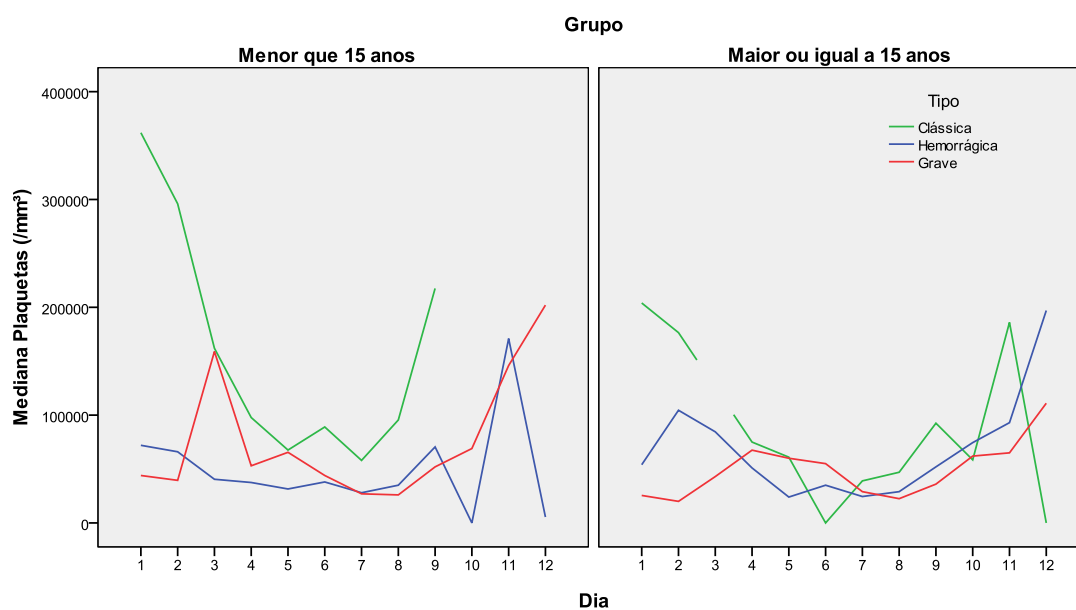
Em relação ao número de linfócitos, na faixa etária < 15 anos com DC foi observado um aumento a partir do 2º dia, com queda do 4º ao 7º dia e recuperação a partir do 8º dia, enquanto que, na faixa etária ≥ 15 anos houve uma diminuição do 2º ao 4º dia com oscilações dos valores no decorrer da doença. Na forma FHD foi observado uma diminuição dos linfócitos, na faixa etária < 15 anos, a partir do 2º dia com recuperação no 5º dia e manteve variações na evolução, na faixa etária ≥ 15 anos a diminuição foi a partir do 1º dia e também com variações durante a evolução da dengue. Na DG foi verificado uma elevação no início da doença, seguido de uma diminuição até o 4º dia com recuperação a partir do 5º dia em ambas as faixas etárias (Figura 11).

Figura 11: Dinâmica da contagem absoluta dos linfócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



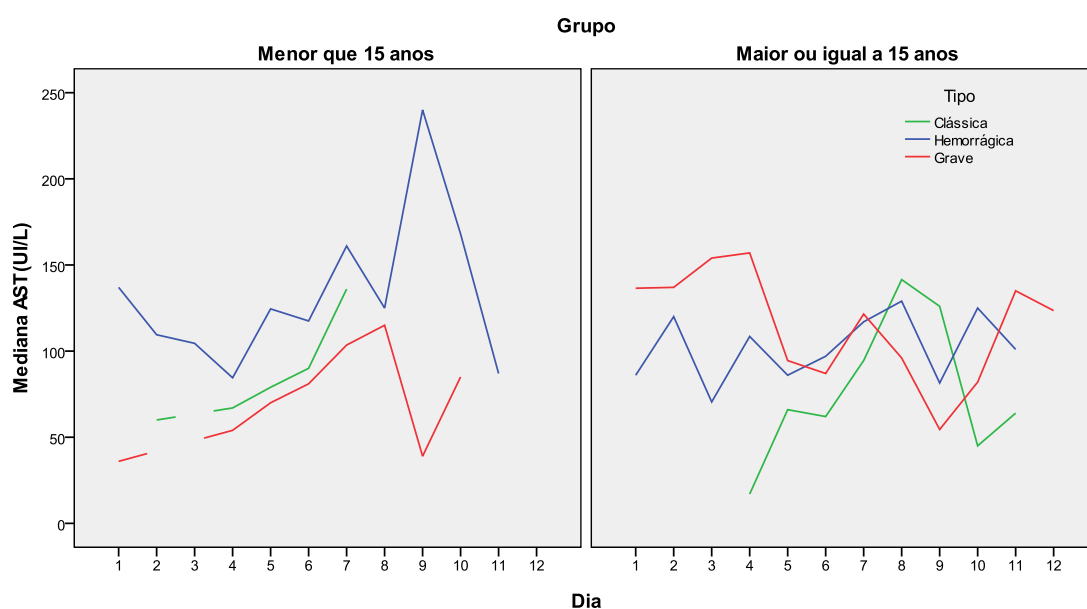
Em relação a contagem de plaquetas na faixa etária < 15 anos com DC foi observado uma diminuição no início da doença com recuperação a partir do 8º dia, na faixa etária ≥ 15 anos a evolução foi semelhante. Na forma FHD foi observado uma diminuição da contagem das plaquetas até o 10º dia havendo a partir daí oscilações nas contagens, na faixa etária ≥ 15 anos a evolução foi similar porém com recuperação a partir do 11º dia. Na forma grave foi verificado uma plaquetopenia no 1º e 2º dia com elevação no 3º dia havendo uma diminuição a partir do 4º dia e recuperação a partir do 10º dia, na faixa etária ≥ 15 anos. O perfil foi semelhante ao da faixa etária < 15 anos (Figura 12).

Figura 12: Dinâmica da contagem das plaquetas em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



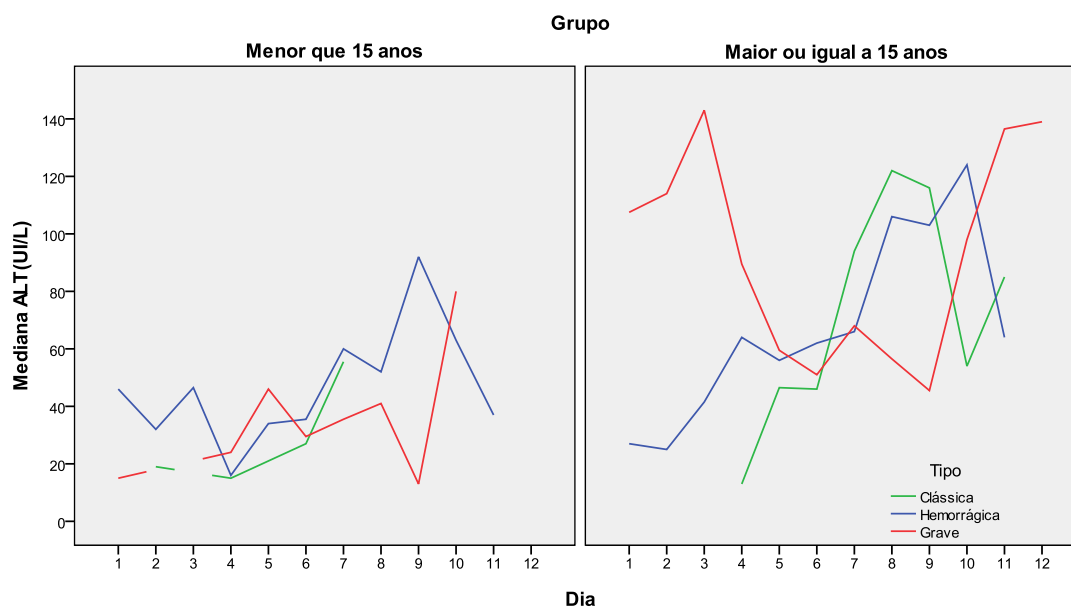
Em relação a avaliação da dinâmica da AST na DC foi verificado um aumento em ambas as faixas etárias, sendo mais tardio no grupo ≥ 15 anos. Na FHD a elevação da AST foi constante durante a evolução da doença, em ambas as faixas etárias, porém com um pico no 10º dia na faixa etária < 15 anos. Na DG o aumento da AST ocorreu a partir do 3º dia com um pico no 8º dia, na faixa etária < 15 anos, enquanto que na faixa etária ≥ 15 anos a elevação da AST foi constante durante toda a evolução da doença (Figura 13).

Figura 13: Dinâmica da dosagem da AST em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



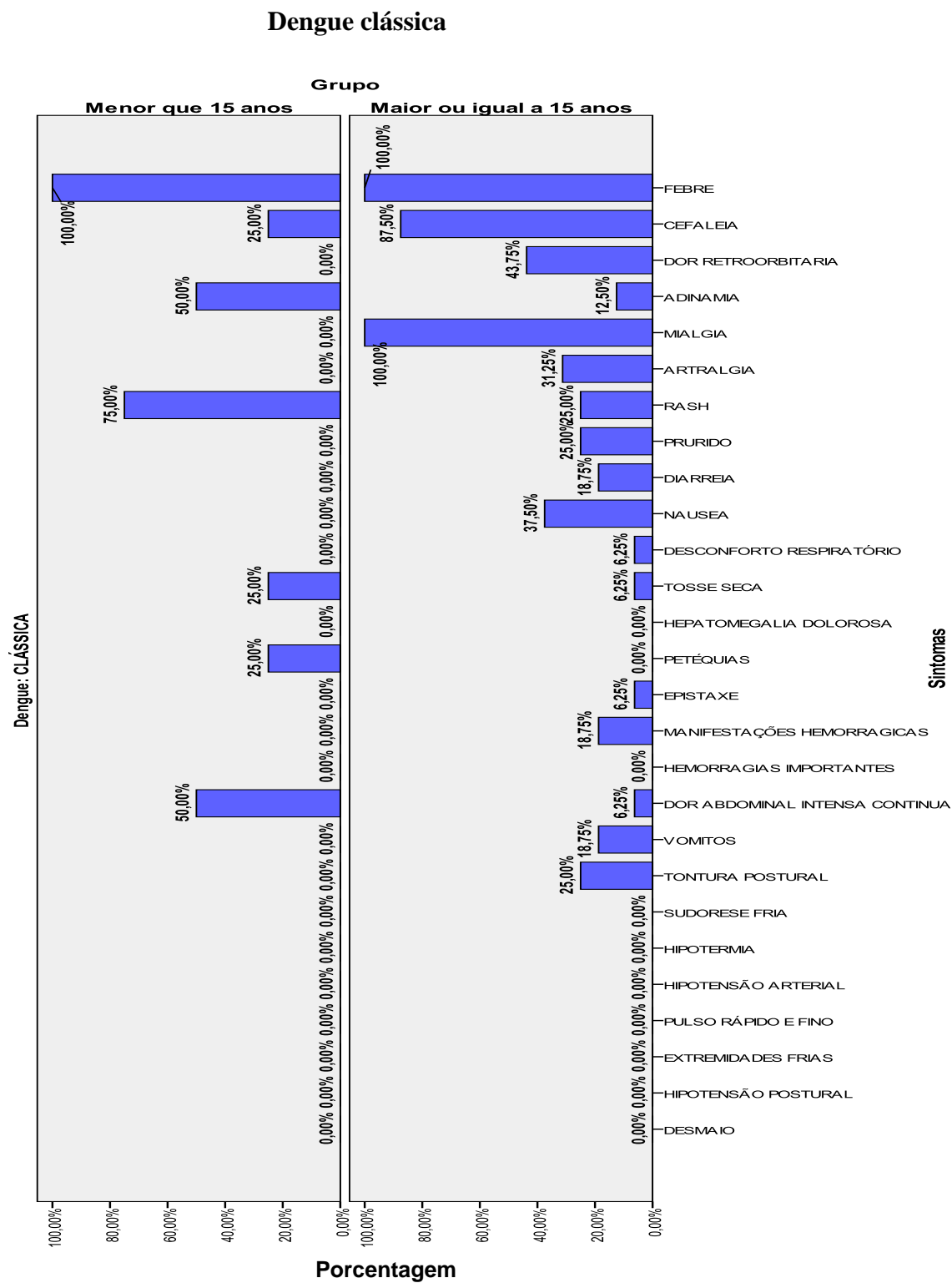
Em relação a avaliação da dinâmica da ALT na DC foi verificado na faixa etária < 15 anos um aumento a partir do 6º dia, enquanto que na faixa etária ≥ 15 anos foi a partir do 5º dia com pico no 8º dia mantendo-se elevada até o 12º dia de evolução. Na FHD a elevação da ALT ocorreu a partir do 6º dia com um pico no 9º dia com recuperação a partir do 11º dia, em ambos os grupos. Na DG o aumento da ALT foi somente verificado no 11º dia de evolução ma faixa etária < 15 anos, enquanto que na faixa etária ≥ 15 anos o aumento ocorreu desde o início sofrendo variações durante a evolução da doença (Figura 14).

Figura 14: Dinâmica da dosagem da ALT em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



Na figura 15 foi verificado a sintomatologia dos pacientes em estudo levando em consideração a faixa etária < 15 anos e ≥ 15 anos e a forma clínica da dengue. Na DC na faixa etária < 15 anos foi observado uma frequência de febre (100,0%), cefaléia (25,0%) adinamia (50,0%), rash (75,0%), tosse seca (25,0%), petéquias (25,0%), dor abdominal intensa contínua (50,0%). Na faixa etária ≥ 15 anos foi observado uma frequência de febre (100,0%), cefaléia (87,5%), dor retro orbitária (45,7%), adinamia (12,5%), mialgia (100,0%), artralgia (31,2%), rash (25,0%), prurido (25,0%), diarreia (18,7%), náusea (37,5%), desconforto respiratório (6,2%), tosse seca (6,2%), epistaxe (6,2%), manifestações hemorrágicas (18,7%), dor abdominal intensa e contínua (6,2%), vômitos (18,7%), tontura postural (25,0%).

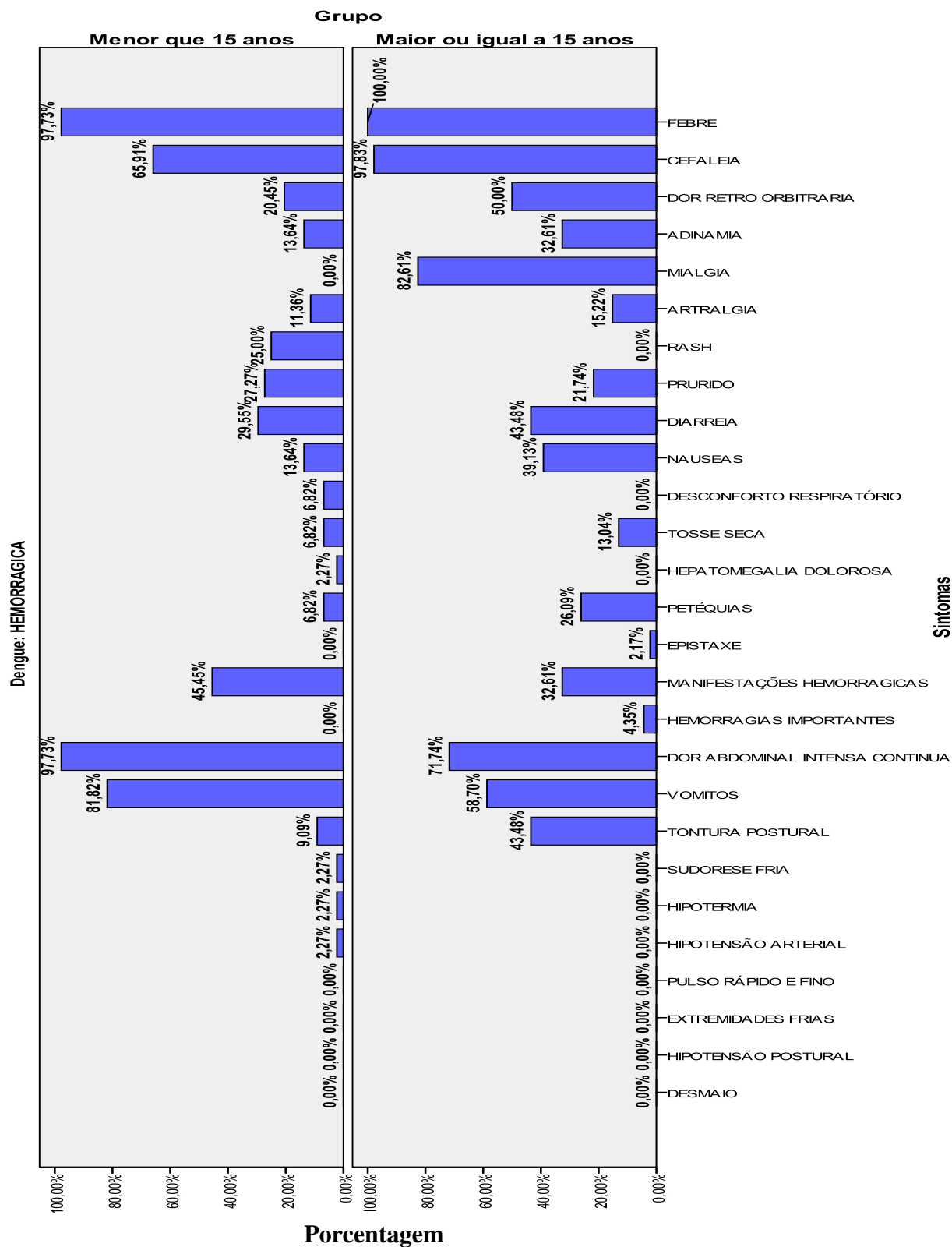
Figura 15: Distribuição da sintomatologia em porcentual da população estudada (faixa etária < 15 anos e faixa etária \geq 15 anos), na forma clássica da dengue.



Na figura 16 foi verificado a sintomatologia dos pacientes em estudo levando em consideração a faixa etária < 15 anos e ≥ 15 anos e a forma clínica da dengue. Na FHD na faixa etária < 15 anos foi observado uma frequência de febre (97,7%), cefaléia (65,9%), dor retro orbitária (20,4%), adinamia (13,6%), artralgia (11,3%), rash (25,0%), prurido (27,2%), diarreia (29,5%), náuseas (13,6%), desconforto respiratório (6,8%), tosse seca (6,8%), hepatomegalia dolorosa (2,2%), petéquias (6,8%), manifestações hemorrágicas (45,4%), dor abdominal intensa contínua (97,7%), vômitos (81,8%), tontura postural (9,00%), sudorese (2,2%) e hipotermia (2,2%). Na faixa etária ≥ 15 anos foi observado uma frequência de febre (100,0%), cefaléia (97,8%), dor retro orbitária (50,0%), adinamia (32,6%), mialgia (82,6%), artralgia (15,2%), prurido (21,7%), diarreia (43,4%), náuseas (39,1%), tosse seca (3,0%), petéquias (26,0%), epistaxe (2,1%), manifestações hemorrágicas (32,6%), hemorragias importantes (4,3%), dor abdominal intensa contínua (71,7%), vômitos (58,7%), tontura postural (43,4%).

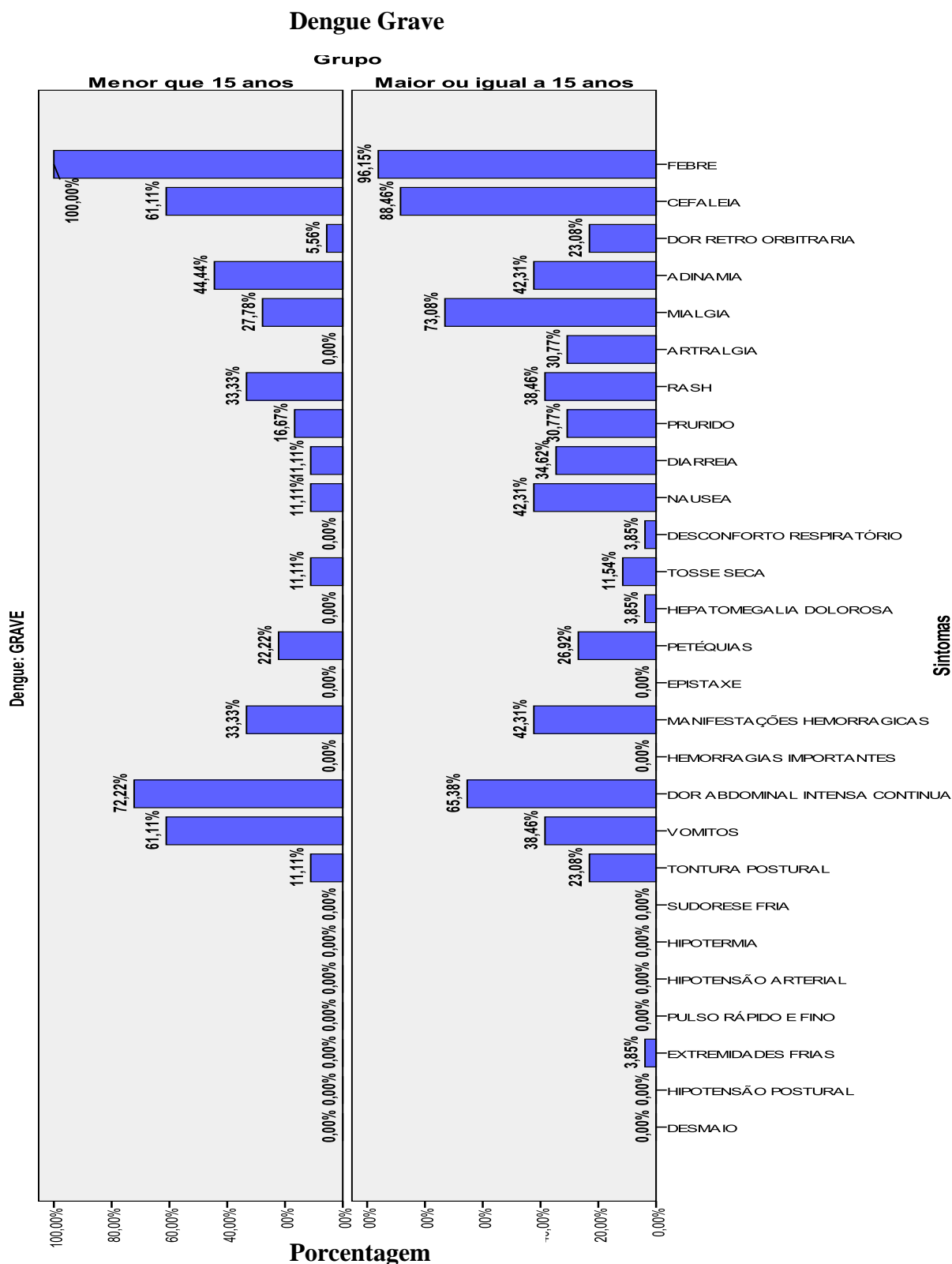
Figura 16: Distribuição da sintomatologia em porcentual da população estudada (faixa etária < 15 anos e faixa etária \geq 15 anos), na forma hemorrágica.

Dengue hemorrágica



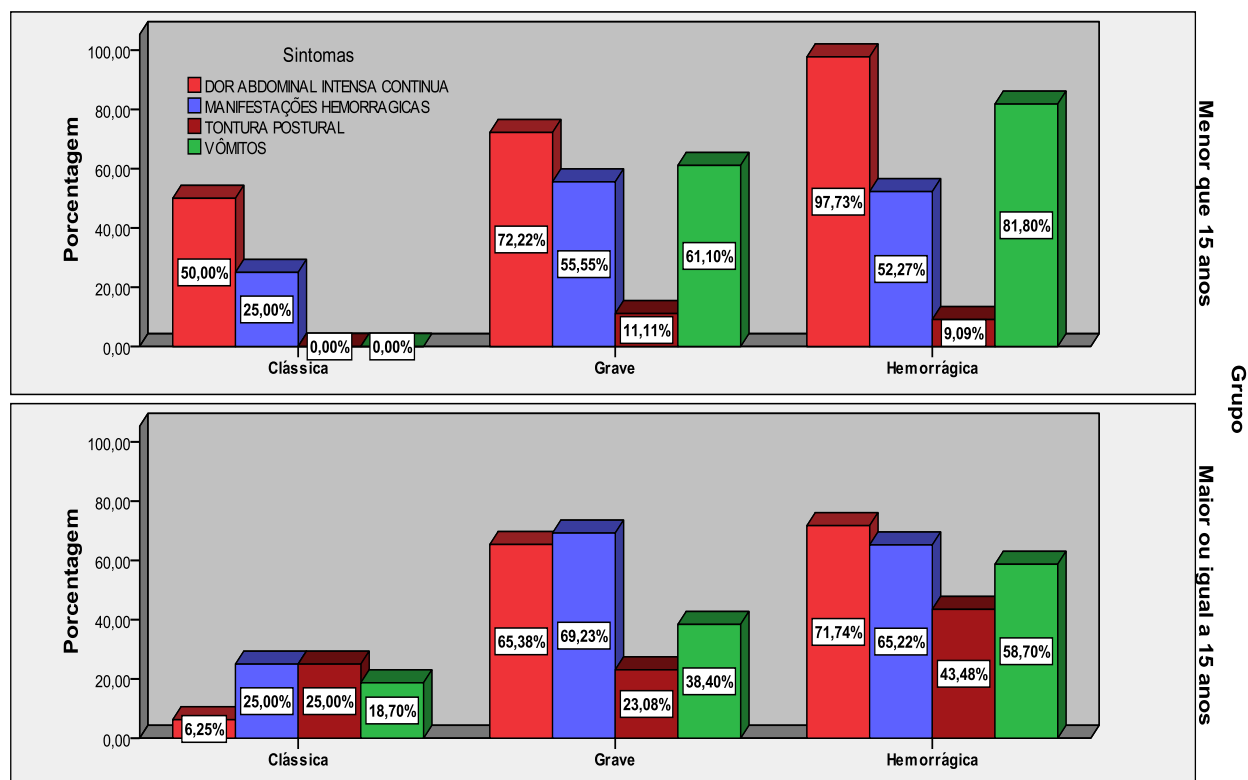
Na figura 17 foi verificado a sintomatologia dos pacientes em estudo levando em consideração a faixa etária < 15 anos e ≥ 15 anos e a forma clínica da dengue. Na DG na faixa etária < 15 anos foi observado uma frequência de febre (100,0%), cefaléia (61,1%), dor retro orbitária (5,5%), adinamia (44,4%), mialgia (27,7%), rash (33,3%), prurido (16,6%), diarreia (11,1%), náuseas (11,1%), tosse seca (11,1%), petéquias (22,2%), manifestações hemorrágicas (33,3%), dor abdominal intensa e contínua (72,2%), vômitos (61,1%), tontura postural (11,1%). Na faixa etária ≥ 15 anos foi observado uma frequência de febre (96,1%), cefaléia (88,4%), adinamia (42,3%), mialgia (73,0%), artralgia (30,7%), rash (38,4%), prurido (30,7%), diarreia (34,6%), náuseas (42,3%), desconforto respiratório (3,8%), tosse seca (11,5%), hepatomegalia dolorosa (3,8%), petéquias (26,9%), manifestações hemorrágicas (42,3%), dor abdominal intensa e contínua (65,3%), vômitos (38,4%), tontura postural (23%), extremidades frias (3,8%),

Figura 17: Distribuição da sintomatologia em porcentual da população estudada (faixa etária < 15 anos e faixa etária ≥ 15 anos), na forma grave.



Na figura 18 foi observado os sinais de alerta em relação aos grupos e a forma clínica da doença. Na DC, na faixa etária < 15 anos foi verificado apenas 2 sinais de alarme, dor abdominal intensa contínua (50,0%) e manifestações hemorrágicas (25,0%), nos de faixa etária ≥ 15 foi verificado os seguintes sinais: dor abdominal intensa contínua (6,25%), manifestações hemorrágicas (25,0%), tontura postural (25,0%) e vômitos (18,71%). Na FHD, na faixa etária < 15 anos a frequência dos sinais de alerta foi de: dor abdominal intensa contínua (97,73%), manifestações hemorrágicas (52,27%), tontura postural (9,09%) e vômitos (81,80%), enquanto que na faixa etária ≥ 15 anos a frequência foi de: dor abdominal intensa contínua (71,74%), manifestações hemorrágicas (65,22%), tontura postural (43,48%) e vômitos (58,71%). Na DG, na faixa etária < 15 anos a frequência dos sinais de alerta foi de: dor abdominal intensa contínua (72,22%), manifestações hemorrágicas (55,55%), tontura postural (11,11%) e vômitos (61,10%), enquanto que na faixa etária ≥ 15 anos a frequência foi de: dor abdominal intensa contínua (65,38%), manifestações hemorrágicas (69,23%), tontura postural (23,08%) e vômitos (38,40%).

Figura 18: Frequência dos sinais de alarme nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo a forma clínica da doença.



A tabela 17 mostra que na DC na faixa etária < 15 anos foi verificado a presença de manifestações hemorrágicas (25,0%) e de dor abdominal intensa contínua (50%), na faixa etária \geq 15 anos, manifestações hemorrágicas (25,0%), dor abdominal intensa contínua (6,25%), tontura postural (25,0%) e vômitos (18,7%). Na FHD na faixa <15 anos foi observado a presença de manifestações hemorrágicas (52,27%), dor abdominal intensa contínua (97,73%), tontura postural (9,09%) e vômitos (81,80%). Na faixa etária \geq 15 anos foi observado a presença de manifestações hemorrágicas (65,22%) dor abdominal intensa contínua (71,74%), tontura postural (43,48%) e vômitos (58,70%). Na DG na faixa etária <15anos a frequência foi de manifestação hemorrágica (55,55%) dor abdominal intensa contínua (72,22%), tontura postural (11,1%) e vômitos (61,10%). Enquanto que na faixa etária \geq 15 anos foi observado manifestação hemorrágica (69,23%), dor abdominal intensa e contínua (65,38%), tontura postural (23,08%), e vômitos (38,40%).

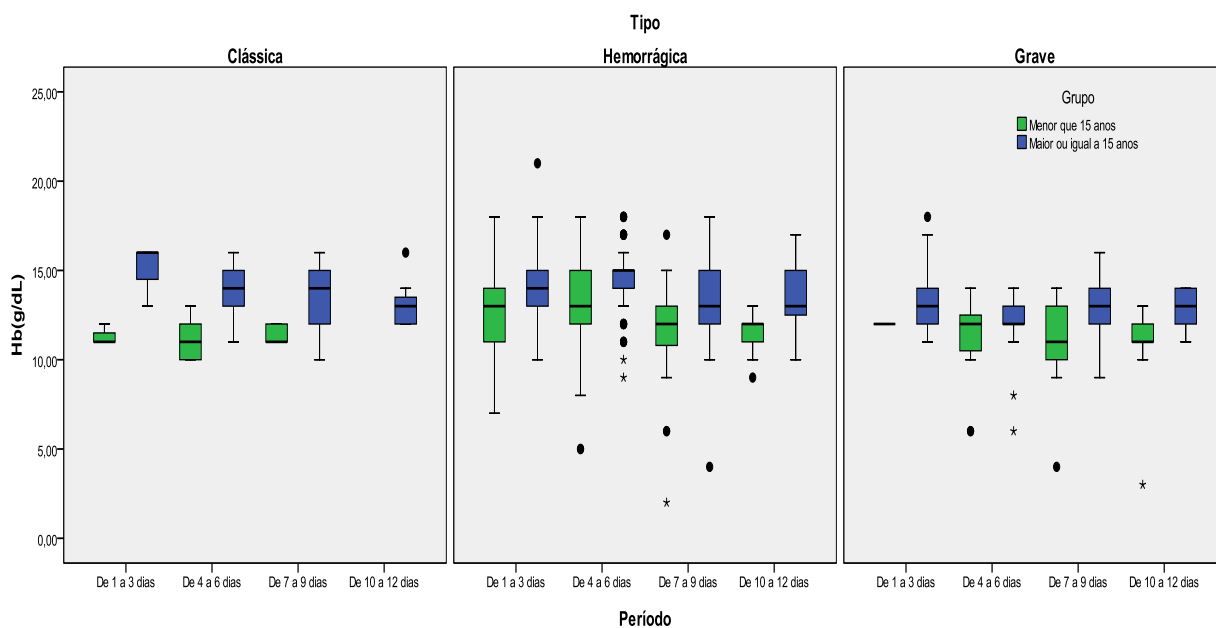
Tabela 17. Percentual de ocorrência dos principais sinais de alerta de dengue por grupo de idade faixa etária < 15 anos (n=66) e \geq 15 anos (n=88), e forma clínica.

Sintomas	DC		FHD		DG	
	<15 anos	\geq 15 anos	<15 anos	\geq 15 anos	< 15 anos	\geq 15 anos
Manifestações hemorrágicas	25,00%	25,00%	52,27%	65,22%	55,55%	69,23%
Dor abdominal intensa contínua	50,00%	6,25%	97,73%	71,74%	72,22%	65,38%
Tontura postural	0,00%	25,00%	9,09%	43,48%	11,11%	23,08%
Vômitos	0,00%	18,70%	81,80%	58,70%	61,10%	38,40%

Nas Figuras de 19 a 25 foi realizado a avaliação das variáveis analisadas de acordo com a faixa etária (<15 anos e \geq 15 anos), cronologia da doença (de 2 em 2 dias) a as formas clínicas utilizando a análise estatística por boxplot. Em relação à avaliação da Hb nas formas clínicas em ambos os grupos foi verificado que na DC a Hb foi maior no grupo com idade \geq 15 anos no decorrer da evolução da doença no entanto, não havendo variabilidade dentro dos grupos. Na dengue hemorrágica observou-se uma maior variabilidade dos valores de Hb em ambos os grupos sendo esse fato mais evidente no período que compreende ao 4° e o 6° dia com os valores do grupo da faixa etária \geq 15 anos razoavelmente superiores a do primeiro. Na

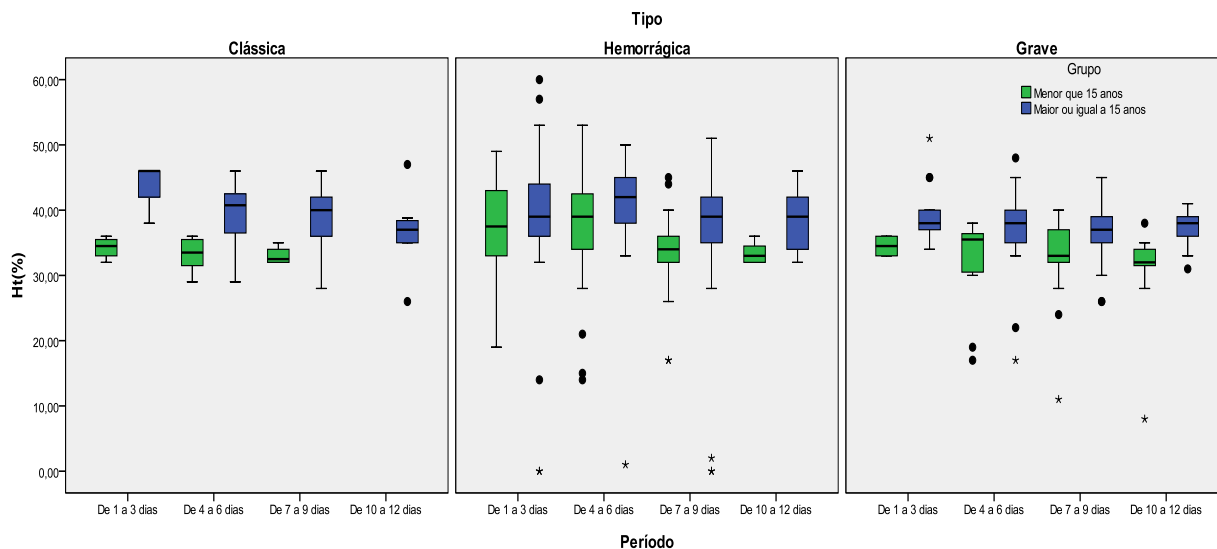
dengue grave, verificou-se pouca diferença dentre os grupos e um grau de variabilidade menor nos valores da Hb (Figura 19).

Figura 19: Dinâmica dos níveis de Hb em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



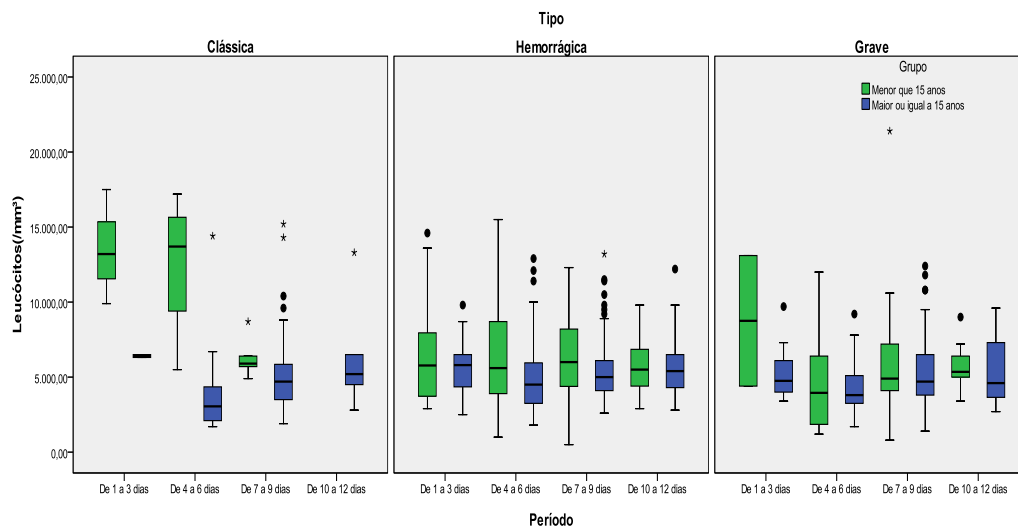
Para o Ht (%) na dengue clássica, observou-se, pela Figura 20, que o grupo de faixa etária < 15 anos é mais homogêneo e apresentaram valores inferiores em relação ao grupo de faixa etária ≥ 15 anos. Na dengue hemorrágica se observou uma maior variabilidade do Ht, sendo que na faixa etária < 15 anos os valores vão ficando cada vez mais homogêneos no decorrer da doença. Na dengue grave, verificou-se que os valores de Ht no grupo de faixa etária < 15 anos são inferiores ao do grupo ≥ 15 anos.

Figura 20: Dinâmica do Ht em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



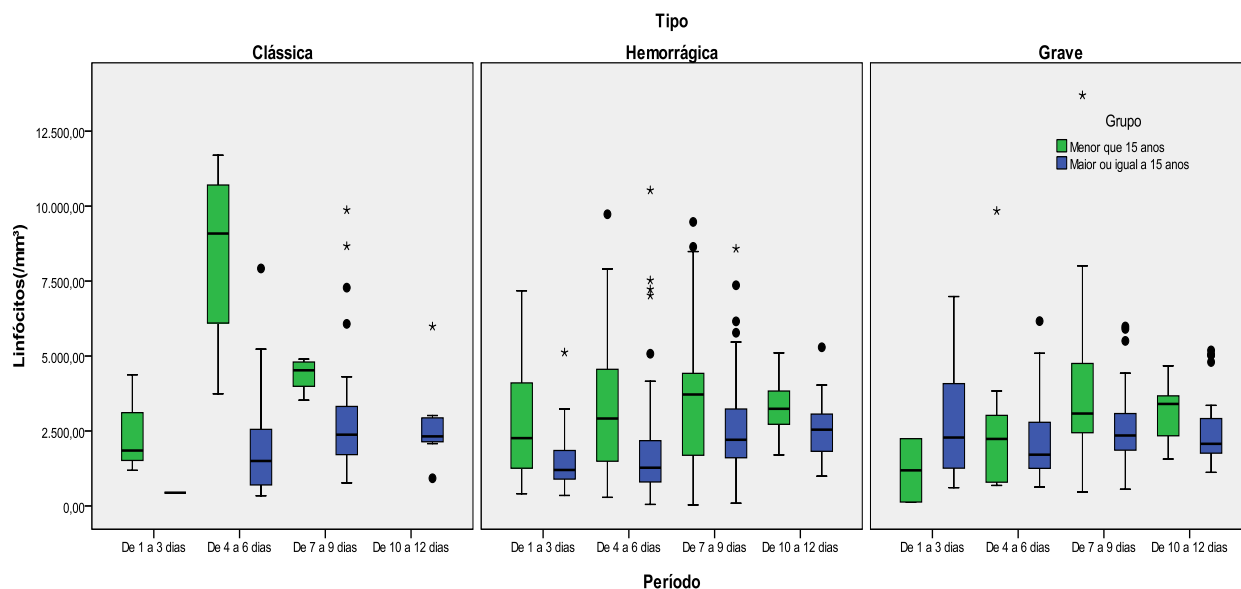
Em relação à leucometria foi verificado que na DC a contagem de leucócitos foi superior no grupo de faixa etária < 15 anos nos primeiros dias de evolução da doença. Posteriormente havendo uma diminuição na contagem dos leucócitos com valores próximos ao do grupo de faixa etária ≥ 15 anos no decorrer da doença. Na FHD, verificou-se uma diferença menor entre os grupos etários na contagem de leucócitos, com valores constantes durante a evolução da doença. Na DG o grupo de faixa etária < 15 anos apresentou no início da doença valores superiores aos do grupo de faixa etária ≥ 15 anos, apresentando valores semelhantes e constantes durante a evolução da doença (Figura 21).

Figura 21: Dinâmica da contagem global dos leucócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



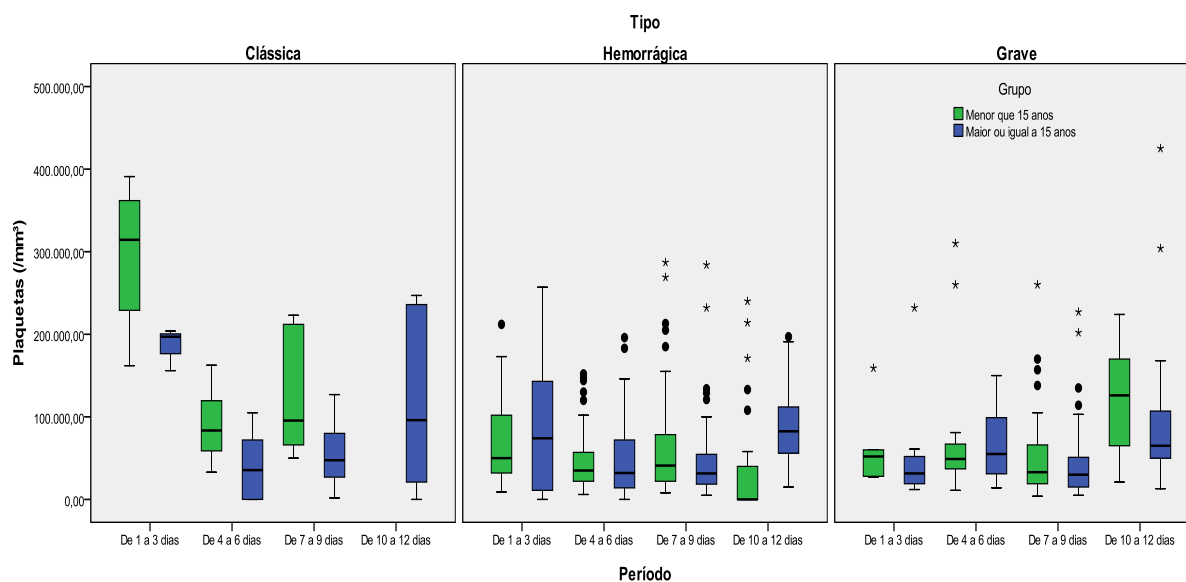
Em relação à contagem de linfócitos foi verificado que na DC o grupo de faixa etária < 15 anos apresentou valores superiores ao do grupo de faixa etária ≥ 15 anos durante a evolução da doença, fato esse mais pronunciado no período do 4º ao 6º dia. Na FHD a variação na contagem de linfócitos foi menor e os valores foram mais constantes com predomínio sempre da faixa etária < 15 anos sobre a faixa etária ≥ 15 anos durante toda a evolução da doença. Isso foi evidenciado também na DG com exceção dos primeiros dias da doença (Figura 22).

Figura 22: Dinâmica da contagem absoluta dos linfócitos em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



Em relação a contagem de plaquetas na DC foi verificado uma diferença entre as faixas etárias durante a evolução da doença com a faixa etária < 15 anos apresentando valores mais elevados que a faixa etária ≥ 15 anos principalmente no início da doença. Na FHD ambos os grupos etários apresentaram valores semelhantes durante toda a doença, porém com elevado grau de variabilidade. Na DG o perfil foi semelhante a FHD com exceção do período do 10º ao 12º dia onde foi observado um aumento na contagem de plaquetas na faixa etária < 15anos (Figura 23).

Figura 23: Dinâmica da contagem das plaquetas em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



Em relação a evolução das enzimas hepáticas AST e ALT nas faixas etárias e de acordo com as formas clínicas da doença foi verificado na DC que ambas as faixas etárias apresentaram valores elevados sendo mais evidente na faixa etária ≥ 15 anos e no período do 7º ao 9º dia, tanto para AST quanto para ALT. A FHD apresentou perfil similar com maior variabilidade e com menor diferença entre os grupos. Na DG a diferença entre os grupos foi mais evidente com valores mais elevados também no grupo de faixa etária ≥ 15 anos de idade. As enzimas AST e ALT se apresentaram elevadas durante todo o curso da doença independente da forma clínica e da faixa etária (Figuras 24 e 25).

Figura 24: Dinâmica da dosagem da AST em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.

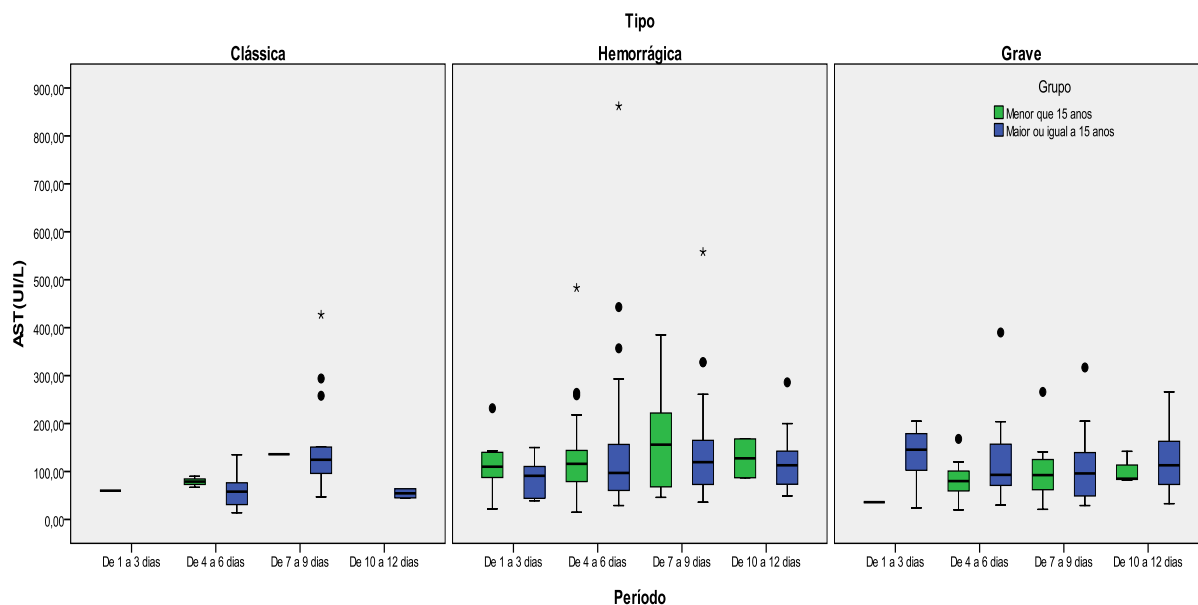
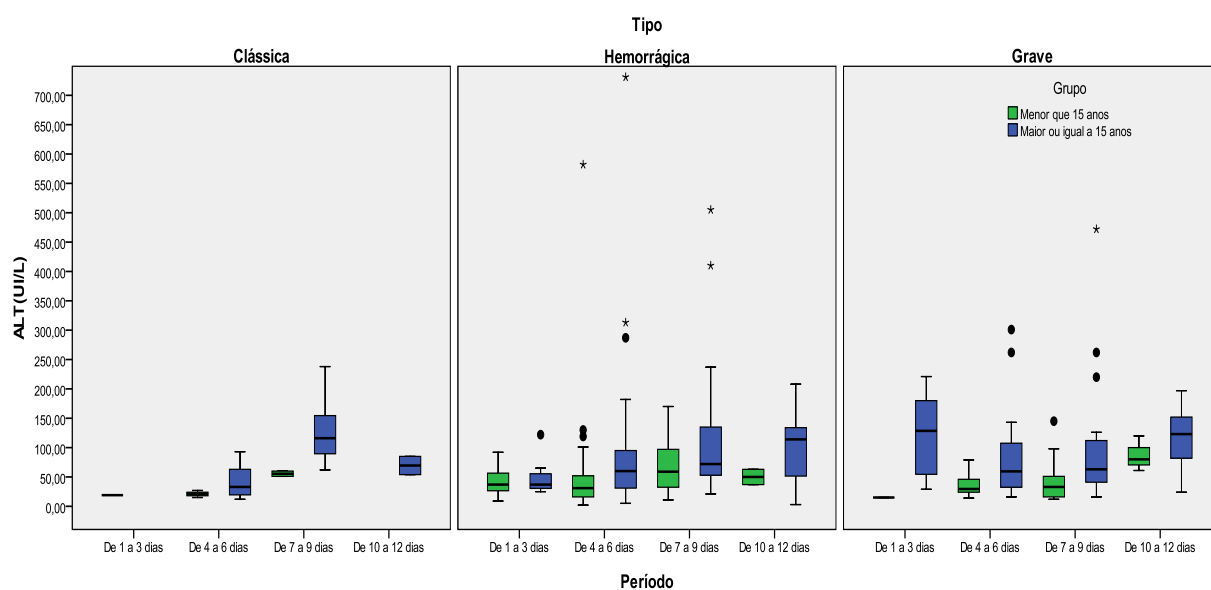


Figura 25: Dinâmica da dosagem da ALT em relação à cronologia da doença nos pacientes com dengue de acordo com a faixa etária < 15 anos (n=66) e ≥ 15 anos (n=88), segundo as formas clínicas.



5 DISCUSSÃO

A dengue é uma doença infecciosa febril endêmica de difícil diagnóstico diferencial com outras doenças que cursam concomitantemente em nossa região e ainda não se dispõe de métodos laboratoriais de baixo custo, que possam diagnosticar a doença desde a fase inicial. Portanto para um diagnóstico mais preciso da doença é necessário fazer análise de dados clínicos e epidemiológicos, além dos laboratoriais inespecíficos rotineiramente disponíveis nos serviços de saúde em pacientes com suspeita clínica de dengue, e de se utilizar estas informações para conduzir e estabelecer prognóstico em cada caso.

Os exames laboratoriais normalmente disponíveis só comprovam o caso de dengue após o quinto dia de doença, utilizando a sorologia, detectando anticorpos específicos IgG e IgM, e os exames de isolamento e cultura de vírus existentes são dispendiosos e não são realizados rotineiramente, além de demorarem para se ter os resultados e nem sempre são disponíveis na fase crítica da doença. Portanto, se torna importante correlacionar a clínica e os exames de rotina do laboratório, usando a evolução do paciente, para tentar identificar o mais precocemente possível aqueles que possam evoluir para a forma mais grave da doença e necessitem de urgência terapêutica adequada.

Os resultados do presente estudo mostraram que houve um predomínio das formas clínicas FHD (n=90) e DG (n=44). Isso se deveu ao fato dos pacientes analisados estarem internados em um hospital terciário de referência para doenças infecto-contagiosas e portanto explicaria a predominância de pacientes com formas graves sobre as formas clássicas. Oliveira e colaboradores (2009) demonstraram um predomínio da forma clássica em relação às graves, devido a população do estudo ser proveniente de ambulatório, mesmo sendo um hospital de referência para dengue.

Em relação ao gênero, os resultados mostram um predomínio do sexo feminino (53,25%), porém sem significância. A correlação entre gênero e as formas clínicas DC e FHD, não demonstrou diferença estatisticamente significativa, semelhantes a estudos da literatura (KITTGUL *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2009). Na DG foi demonstrado um predomínio do sexo feminino com significância estatística, resultado discordante da literatura (KITTGUL *et al.*, 2007; AGEEP; MALIK; ELKARSANI, 2006). Resultado possivelmente atribuído a amostragem.

Ao ser analisado a amostra dos pacientes separando as faixas etárias de 5 em 5 anos, observou-se uma prevalência da doença em crianças menor de 10 anos, provavelmente por

esse ser o grupo mais susceptível ao sorotipo do vírus circulante no período desse estudo, e que já haviam sido sensibilizadas a outros sorotipos .

A correlação das faixas etárias anteriores em relação ao gênero, formas clínicas e resultados laboratoriais no decorrer da doença não mostraram nada conclusivo, portanto a população em estudo foi dividida em dois grupos: pacientes com idade inferior a 15 anos e com idade igual ou superior a 15 anos, respectivamente, 66 (42,86%) e 88 (57,14%), de acordo com Kittigul *et al.* (2007) e Cordeiro (2007).

Com essa nova divisão de idade, foi verificado um aumento do grupo da faixa etária \geq 15 anos, por reunir uma população maior, isto é, a amostra desses pacientes variou de 15 a 85 anos (57,14%), no entanto não houve significado estatístico. Resultados discordantes foram relatados por Kittigul *et al.* (2007) que utilizaram os mesmo critérios de corte de idade do presente estudo e observaram maior prevalência da faixa etária $<$ 15 anos numa relação de 4,2: 1, isso pode ser devido a doença acometer principalmente em crianças na população da Tailândia. Essa diferença se deve ao fato do presente estudo ter sido realizado em pacientes internados no hospital de referencia em doenças infecto-contagiosas que atende principalmente adultos. Resultados semelhantes foram obtidos por Barros *et al.* (2008) e Oliveira *et al.* (2009). A frequência em relação à faixa etária na dengue está condicionada ao centro de referência onde a população foi estudada.

Devido à dengue ser uma doença viral, se espera encontrar características nos exames laboratoriais próprias dessa etiologia, o que nem sempre acontece em todas as fases da doença. Podendo ocorrer desde uma leucocitose, neutrofilia, e plaquetas normais, como também não se observar alterações nas enzimas hepáticas. Por isso o presente estudo foi realizado segundo a cronologia da doença para avaliar a partir de qual dia começa a se observar alterações laboratoriais juntamente com a sintomatologia do paciente.

A análise das variáveis hematológicas Hb, Ht, leucócitos, linfócitos e plaquetas dentro da cronologia da doença, foram realizados nos pacientes com dengue na faixa etária $<$ 15 anos e \geq 15 anos e quanto à forma clínica da doença. Na DC, na faixa etária $<$ de 15 anos houve pouca alteração da Hb e do Ht durante a evolução da doença, já em relação às contagens de leucócitos, linfócitos e das plaquetas a evolução foi caracterizada por uma diminuição mais pronunciada na contagem das plaquetas. A recuperação dos parâmetros ocorreu mais precocemente nos linfócitos seguido dos leucócitos e das plaquetas. Resultados semelhantes foram obtidos por Kittigul *et al.* (2007) que demonstraram valor médio do Ht estatisticamente significante na dengue hemorrágica de grau I e II, em faixa etária \geq 15 anos em relação à faixa

etária < 15 anos, onde se verificou que a hemoconcentração foi mais acentuada na faixa etária ≥ 15 anos.

Ao se comparar os valores médios da contagem global de leucócitos entre o grupo da faixa etária < 15 anos e da faixa etária ≥ 15 anos, com dengue, foi verificado uma queda da contagem dos leucócitos mais acentuada na faixa etária ≥ 15 anos, nas formas clássicas e hemorrágicas. Resultado este semelhante aos obtidos por Kittgul *et al.* (2007), que pode ser justificada pela homogeneidade populacional. Foi encontrado no nosso estudo que a trombocitopenia foi mais expressiva na faixa etária ≥ 15 anos, nas formas grave e hemorrágica, contudo a diferença foi estatisticamente significativa na forma clássica. Kittgul *et al.* (2007) demonstraram resultados semelhantes, porém com diferença estatística no dengue hemorrágica grau I e II. A diferença verificada entre os estudos quanto à plaquetopenia na forma clínica da dengue, provavelmente se deve ao fato da pequena amostra de pacientes internados com dengue clássica.

Em relação à contagem dos linfócitos em valores absolutos foi estatisticamente significativa nos faixa etária ≥ 15 anos, nas três formas clínicas.

O envolvimento hepático durante a infecção na dengue tem sido descrito na literatura, onde as alterações na AST parecem ser mais expressivas do que a ALT (HOWE, 1977; KALAYANAROOJ *et al.*, 1999; SENEVIRATNE *et al.*, 2006). No presente estudo, o aumento das enzimas hepáticas ocorreu tanto em faixa etária < 15 anos como em faixa etária ≥ 15 anos e nas três formas clínicas da doença. Portanto os nossos resultados estão de acordo com a literatura (CHAU *et al.*, 2010). Ao se analisar quanto a faixa etária observou-se que o aumento da ALT foi mais expressivo nos faixa etária ≥ 15 anos, em todas as formas clínicas da dengue. Já a AST o aumento foi mais expressivo, porém não significativo, em faixa etária < 15 anos com dengue hemorrágica. Resultados esses semelhantes aos obtidos por Kittgul *et al.* (2007). Vita *et al.* (2009) demonstraram um aumento das provas de função hepáticas em todos os pacientes (n=7) com sorologia confirmada para dengue, em um estudo retrospectivo a partir da revisão dos prontuários dos óbitos ocorridos no município do Rio de Janeiro em 2007. Salgado *et al.* (2007) demonstraram um aumento de 3 a 5 vezes do valor normal das aminotransferases e uma correlação com trombocitopenia ($< 20.000/\text{mm}^3$) e com a evolução para o choque, em faixa etária < 15 anos com dengue hemorrágica em Neiva, na Colômbia. Chau *et al.* (2010) demonstram um aumento significativo das transaminases, principalmente da AST, em faixa etária < 15 anos com dengue quando comparados com um grupo de pacientes

denominado de outras doenças febris (não dengue). Chacko *et al.* (2007) demonstram que o aumento da ALT (≥ 40 IU) em faixa etária < 15 anos com dengue é um fator preditivo para a síndrome do choque. Chen *et al.* (2007) demonstraram que tanto a AST quanto a ALT apresentaram valores médios mais elevados em faixa etária ≥ 15 anos, com dengue hemorrágica, com tendência a sangramento, do que os sem a tendência. Lee *et al.* (2008) demonstraram resultados semelhantes na população com dengue hemorrágica com idade ≥ 65 anos em comparação com pacientes com idade entre 19 e 64 anos.

A análise da dinâmica das variáveis laboratoriais em relação as formas clínicas da dengue mostrou que quanto a Hb somente a FHD apresentou pico de elevação durante a evolução da doença. Resultado semelhante foi observado também em relação a evolução do Ht. A produção de citocinas ocasiona um aumento da permeabilidade vascular causando um extravasamento de plasma, alteração fisiopatológica fundamental da dengue, na qual ocorre perda de líquidos e proteínas para o espaço extravascular produzindo a hemoconcentração podendo levar ao choque hipovolêmico (BASU, 2008). Fato possivelmente atribuído ao aumento da permeabilidade vascular, como resposta as citocinas liberadas pelas células hospedeiras, ocorrendo o extravasamento dos líquidos sanguíneos, levando a uma hemoconcentração, que é uma característica da FHD (LIN *et al.*, 2006; OISHI *et al.*, 2007).

No presente estudo a avaliação da leucometria na evolução da dengue mostrou que a forma clássica apresenta um perfil diferente das demais formas clínicas, podendo a mesma iniciar com leucocitose e a leucopenia aparecer tardiamente. A forma grave apresentou leucopenia no 4º e 5º dia de doença, se mantendo durante toda a evolução da mesma. Resultados que corroboram com os obtidos por Oliveira *et al.* (2009). O perfil da dinâmica dos linfócitos foi caracterizado por uma diminuição no início da doença e um aumento no número dos linfócitos no decorrer da evolução. A presença de linfócitos atípicos segue o mesmo padrão. Gubler *et al.* (1997) observaram uma diminuição do número de leucócitos totais e aumento do número de linfócitos a medida que a fase febril aproxima-se do final.

Em relação a contagem de plaquetas durante a cronologia da doença demonstrou que nas formas hemorrágicas e grave a trombocitopenia ocorreu desde o início da sintomatologia se mantendo durante toda a evolução da doença. Ao contrário da dengue clássica a trombocitopenia foi tardia. Os resultados estão de acordo com a literatura onde reportam que na forma hemorrágica da dengue a trombocitopenia moderada ou marcante é um achado característico (GUBLER *et al.*, 1997; KITTIGUL *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2009; CHAU *et al.*, 2010).

O padrão de evolução das AST e ALT durante a evolução da dengue demonstrou que a AST se eleva no início da sintomatologia em todas as formas clínicas e mantendo-se em níveis elevados de grau variado durante a cronologia analisada no presente estudo. A ALT por sua vez iniciou com valores acima da normalidade, na forma grave, se mantendo durante toda a evolução da doença, nas formas hemorrágicas e clássicas o aumento ocorreu progressivamente, também se mantendo durante a evolução da doença. Resultados esses semelhantes aos dados da literatura, onde demonstram um aumento progressivo das enzimas hepáticas na infecção por dengue (HOWE, 1977; KALAYANAROOJ *et al.*, 1999; SENEVIRATNE *et al.*, 2006).

No presente estudo retrospectivo foi demonstrado diferenças e similaridades nas características clínicas entre as faixas etárias estudadas e as formas clínicas da doença. Em relação as características clínicas analisadas no estudo podemos verificar que na DC houve uma diferença do quadro clínico em relação as faixas etárias sendo o rash mais frequente na faixa etária < 15 anos e a mialgia e a cefaléia na faixa etária \geq 15 anos. Na FHD quanto as características clínicas apresentou-se mais homogênea permanecendo a mialgia e a cefaléia na faixa etária \geq 15 anos e resurgindo os sintomas de dor abdominal intensa contínua, vômitos e cefaléia na faixa etária < 15 anos. Na DG o padrão é ainda mais homogêneo entre os grupos etários permanecendo os mesmos sintomas. Resultados esses concordantes com Kittigul *et al.* (2007) que demonstraram os sintomas cefaléia e mialgia nos pacientes na faixa etária \geq 15 anos, já na faixa etária < 15 anos os resultados foram discordantes com o relato de hepatomegalia, oligúria e epistáxe, independente da forma clínica.

Rubio *et al.* (2008) determinaram as manifestações clínicas em 228 pacientes com dengue, sendo 152 com DC e 76 com FHD, com idade variando de 16 a 72 anos onde verificaram predomínio de cefaléia, mialgia, artralgia e dor retro-orbitária em ambas as formas clínicas da dengue, sendo a astenia e a anorexia estatisticamente diferente entre as formas clínicas. Em relação aos sinais de alarme, foram considerado os sinais dor abdominal e vômito para o desenvolvimento da síndrome do choque da dengue. Quanto a avaliação da frequência de manifestações hemorrágicas o grupo demonstrou uma maior frequência de metrorragias seguido de síndrome purpúrico e gengivorragia nos pacientes com dengue hemorrágica. Uehara *et al.* (2006) demonstraram uma frequência de 90% de pacientes com queixas de náuseas e ou vômitos. Zagne *et al.* (1994) estudando casos de dengue hemorrágica encontraram 61% dos pacientes que apresentavam náuseas e 55% vômitos. Cortiñas *et al.* (1999) observaram náuseas em 23,5% dos pacientes e vômitos em 29%. Cavalcanti *et al.*

(2010) demonstraram como sinais e sintomas mais frequentes: cefaléia, dor retro-orbitaria, prostração, artralgia, exantema, mialgia e dor abdominal em pacientes com dengue hemorrágica no ano de 2003 no estado do Ceará.

A dor abdominal é frequentemente encontrada na FHD e está relacionada com a severidade da doença, sendo um importante sinal de alerta para o choque hemorrágico (GIBBONS ; VAUGHN, 2002).

Em relação aos sinais de alerta de dengue a elevação da frequência das manifestações hemorrágicas, dor abdominal intensa contínua, tontura postural e vômitos, nas formas hemorrágicas e graves, no presente estudo, corrobora com o descrito na literatura (VITA *et al*, 2009). Portanto, a presença de um ou mais desses sinais indica a possibilidade de gravidade do quadro clínico.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a doença foi mais grave nos indivíduos ≥ 15 anos, devido a presença mais acentuada e persistente, de alterações hepáticas (AST,ALT),hemoconcentração e a presença de sinais de alarme, o que se leva a pensar na possibilidade desses pacientes apresentarem comorbidades, fazendo com que apresentem um quadro viral de maior gravidade.

As formas hemorrágicas e grave apresentaram os sinais de alarme para a síndrome do choque hemorrágico. Resultados esses que corroboram com a literatura, no entanto faz-se necessário a realização de estudos sobre os mecanismos envolvidos no processo.

6 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nesse estudo foram de pacientes internados em um hospital terciário de referência para doenças infecto-contagiosas e portanto tendem a representar as formas graves da doença.

Foi observado que houve o aumento da doença na população entre as faixas etárias de 0 a 9 anos, provavelmente devido à maior susceptibilidade dessa faixa etária ao sorotipo em circulação durante esse estudo, o qual a população ≥ 15 anos deveria estar sensibilizada.

A avaliação segundo a cronologia da doença foi importante, independente da forma clínica da dengue e da faixa etária, a doença evoluiu com alterações laboratoriais na sua maioria a partir do 3º dia sendo mais evidentes no 5º dia e com restabelecimento dos valores até o 11º dia, sendo também importante para a detecção dos sinais de alerta e a caracterização clínica de pacientes com FHD e DG.

A FHD manifestou-se por alterações hematológicas, principalmente a partir do 5º dia de doença, caracterizando-se pela hemoconcentração, plaquetopenia, aumento das enzimas hepáticas e presença dos sinais de alerta em dengue como dor abdominal intensa e manifestações hemorrágicas.

Foi considerado a classificação DG para os pacientes que embora tenham cursado com sintomas e a gravidade semelhantes a FHD, laboratorialmente não apresentaram os critérios exigidos pela OMS, não foi detectado hemoconcentração.

Foi observado que as alterações mais relevantes tanto laboratoriais como a presença de sinais de alerta (dor abdominal e manifestações hemorrágicas), foram na faixa etária ≥ 15 anos.

Não foram observados na correlação entre gênero e as formas clínicas diferença importante, embora tenha havido um discreto predomínio do sexo feminino.

Portanto, esses resultados são relevantes na avaliação da doença, pois estas alterações e a detecção dos sinais de alerta dentro da evolução cronológica da doença podem ser utilizados como sinalizadores para as formas mais graves e ajudar precocemente na tomada de conduta terapêutica eficaz para o paciente.

REFERÊNCIAS

- AGEEP, A.K.; MALIK, A.A.; ELKARSANI, M.S. Clinical presentations and laboratory findings in suspected casos of dengue virus. **Saudi Med. J.**, v.27, n.11, p. 1711-1713, 2006.
- ANDERSON, C.R.; DOWNS, W.G.; HILL, A.E. Isolation of dengue virus from a human being in Trinidad. **Science**, v. 124, n. 3214, p. 224-225, 1956.
- DENGUE 3 in Central America. Dengue Branch, San Juan, Puerto Rico.Division of Vector-Bone Infectious. **Dengue surveillance**, v. 70, p. 1-4, 1995.
- AYYUB, M. ; KHAZINDAR, A.M.; LUBBAD, E.H.; BARLAS, S.; ALFI, A.Y.; AL-UKAYLI, S. Characteristics of dengue fever in a large public hospital, Jeddah, Saudi Arabia. **J. Ayub. Med. Coll.**, v.18, n. 2, p.9-13, 2006.
- BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estud. Av.**, v. 22, n.64, p.53-72, 2008.
- BARROS, L. P. S.; IGAWA, S.E.S.; JOCUNDO, S.Y.; BRITO JUNIOR, L.C. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de dengue. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 30, n. 5, p. 363-366, 2008.
- BASU, A.; CHATURVEDI, U.C. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, v.53, n.3, p.287-299, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. 2. ed. Brasília, DF, 2005a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6. ed. Brasília, DF, 2005b. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- CAVALCANTI, L.P.G.; COELHO, I.C.B.; VILAR, D.C.L.F.; HOLANDA, S.G.S.; ESCÓSSIA, K.N.F.; SOUZA-SANTOS, R. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 4, p. 355-358, 2010.
- CEARÁ. Secretaria da Saúde. Dengue. **Informe Semanal**, p.1-10, fev. 2010.
- CEARÁ. Secretaria da Saúde. Dengue. **Informe Semanal**, p. 1-10, mar. 2007.
- CEARÁ. Secretaria da Saúde. Dengue. **Informe Semanal**, p.1-10, nov. 2009.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Dengue and Dengue Hemorrhagic**.1992. Disponível em:<<http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000373.asp>>. Acesso em: 22 Mar. 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Dengue-3 in Central America. **Dengue Surveillance Summary**, n. 70, 1995.

CHACKO, B.; SUBRAMANIAN, G. Clinical, Laboratory and Radiological Parameters in Children with Dengue Fever and Predictive Factors for Dengue Shock Syndrome. **J. Trop. Pediatr.**, v. 54, n.2, p.137-140, 2007.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C.S.; GALLER, R.; RICE, C.M. Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 44, p. 649-688, 1990.

CHAU, T.N. B.; ANDERS, K.L. ; LIEN, L.B.; HUNG, N.T.; HIEU, L.T.M.; TUAN, N.M.; THUY, T.T.; PHUONG, L.T.; THAM, N. T.T.; LANH, M.N.; FARRAR, J.J.; WHITEHEAD, S.S.; SIMMONS, C.P. Clinical and Virological Features of Dengue in Vietnamese Infants. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, n. 4, p. e657, Apr. 2010.

CHEN, R.F.; YANG, K.D.; WANG, L.; LIU, J.W.; CHIU, C.C.; CHENG, J.T. Different clinical and laboratory manifestations between dengue haemorrhagic fever and dengue fever with bleeding tendency. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.101, n.11, p.1106-1113, 2007.

CORDEIRO, M. T.; SILVA, A.M.; BRITO, C. A. A.; NASCIMENTO, E.J. M.; MAGALHÃES, M. C. F.; GUIMARÃES, G.F.; SILVA, N.L.; CARVALHO, E.M. F.; MARQUES JR, E. T. A. Characterization of a Dengue Patient Cohort in Recife, Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 77, n.6, p. 1128-1134, 2007.

CORTIÑAS, M. G.; GONZÁLEZ, D. V.; CORDEIRO, J. C.; OLIVEIRAS, M. L. L. Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. **Rev. Cub. Med.**, v. 38, p. 13-18, 1999.

DE PAULA, S. O.; FONSECA, B. A. L. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 8, n. 6, p. 390-398, 2004.

DEEN, J.L.; HARRIS, E.; WILLS, B.; BALMASEDA, A.; HAMMOND, S.N.; ROCHA, C.; DUNG, N.M.; HUNG, N.T.; HIEN, T.T.; FARRAR, J.J. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. **Lancet**, v. 368, n.9530, p. 170-173, 2006.

DENGUE 3 in Central America. Dengue Branch, San Juan, Puerto Rico. Division of Vector-Borne Infectious. **Dengue surveillance**, v. 70, p. 1-4, 1995.

DENGUE: aspectos clínicos e diagnóstico laboratorial. Disponível em: <http://www.lincx.com.br/lincx/saude_a_z/outras_doencas/dengue_aspectos.asp>. Acesso em: 30 jul. 2007.

DHALIA, R.; MACIEL JUNIOR, M.; CRUZ, F. S.; VIANA, I. F.; PALMA, M. L.; AUGUST, T.; MARQUES JR, E. T. Membrane and envelope virus proteins co-expressed as lysosome associated membrane protein (LAMP) fused antigens: a potential tool to develop DNA vaccines against flaviviruses. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v. 81, n.4, p. 663-669, 2009.

FARRAR, J.; FOCKS, D.; GUBLER, D.; BARRERA, R.; GUZMAN, M.G.; SIMMONS, C.; KALAYANAROOJ, S.; LUM, L.; MCCALL, P.J.; LLOYD, L.; HORSTICK, O.; DAYAL-DRAGER, R.; NATHAN, M.B.; KROEGER, A. Towards a global dengue research agenda. **Trop. Med. Int. Health**, v. 12, n. 6, p. 695-699, 2007.

FIGUEIREDO, L.T. M. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 32, p.15-20, jan./mar. 1999.

FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE (Brasil). **Dengue**: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Brasília, DF, 2002. (Série A, Normas e Manuais Técnicos, n. 176).

GAGNON, S.J.; ZENG, W.; KURANE, I.; ENNIS, F.A. Identification of two epitopes on the dengue 4 virus capsid protein recognized by a serotype-specific and panel of serotype-cross-reactive human CD4+ cytotoxic T-lymphocyte clones. **J. Virol.**, v. 70, n. 1, p. 141-147, 1996.

GHOSH, K.; GANGODKAR, S.; JAIN, P.; SHETTY, S.; RAMJEE, S.; PODDAR, P.; BASU, A. Imaging the interaction between dengue 2 virus and human blood platelets using atomic force and electron microscopy. **J. Electron Microsc.**, v. 57, n. 3, p. 113-118, 2008.

GIBBONS, R. V.; VAUGHN, D. W. Dengue: an escalating problem. **BMJ**, v. 324, n. 7353, p. 1563-1566, 2002.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.11, n. 3, p. 480-496, July 1998.

GUBLER, D. J. Dengue and Dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic**. New York: CAB international, 1997. cap. 1, p. 1-21.

GURUGAMA, P.; GARG, P.; PERERA, J.; WIJEWICKRAMA, A.; SENEVIRATNE, S. L. Dengue viral infections. **Indian J. Dermatol.**, v. 55, n.1, p.68-78, 2010.

GUZMAN, M.G.; ALVAREZ, M.; RODRIGUEZ-ROCHE, R.; BERNARDO, L.; MONTES, T.; VAZQUEZ, S.; MORIER, L.; ALVAREZ, A.; GOULD, E.A.; KOURI, G.; HALSTEAD, S.B. Neutralizing Antibodies after infection with Dengue 1 virus. **Emerg. Infect. Dis.**, v.13, n.2, p.282- 286, 2007.

HAMMON, W. M. C. D.; RUDNICK, A.; SATHER, G. E. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fever of the Philippines and Thailand. **Science**, v.31,p. 1102-1103, 1960.

HEINZ, F. X. ; ALLISON, S. L. The machinery for flavivirus fusion with host cell membranes. **Curr. Opin. Microbiol.**, v.4, p. 450-455, 2001.

HOSPITAL MUNICIPAL MIGUEL COUTO. **Dengue**. Disponível em: <http://www.biohard.com.br/mcoutho/id237_t.htm>. Acesso em: 22 mar. 2010.

HOWE, G.M. **World geography of human diseases**. New York: Academic Press, 1977.

HUBERT, B.; HALSTEAD S.B. Dengue 1 Vírus and Dengue Hemorrhagic Fever, French Polynesia, 2001. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 15, n. 8, Aug. 2009. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/eid>>. Acesso em: 22 mar. 2010.

HUNSPERGER, E.A.; YOKSAN, S. ; BUCHY, P.; NGUYEN, V.C.; SEKARAN, S.D.; ENRIA, D.A.; PELEGRINO, J.L.; VÁZQUEZ, S.; ARTSOB, H.; DREBOT, M.; GUBLER, D.J.; HALSTEAD, S.B.; GUZMÁN, M.G.; MARGOLIS, H.S.; NATHANSON, C.M.; RIZZO LIC, N.R.; BESSOF, K.E.; KLIKS, S.; PEELING, R.W.

Evaluation of Commercially Available Anti-Dengue Virus immunoglobulin M Tests. **Emerg. Infect. Dis.**, v.15, n.3, p. 436-439, 2009.

IGARASHI, A. Isolation of a Singh's *Aedes albopictus* cell clone sensitive to dengue and chikungunya viruses. **J. Gen. Virol.**, v. 40, p. 531-544, 1978.

IZURIETA, R.O.; MACALUSO, M.; WATTS, D.M.; TESH, R.B.; GUERRA, B.; CRUZ, L.M.C. GALWANKAR, S. VERMUND, S.H. Anamnestic Immune Response to Dengue and Decreased Severity of Yellow Fever. **J. Glob. Infect. Dis.**, v. 1, n. 2, p.111-116, 2009.

KALAYANAROOJ, S.; NIMMANNITYA, S.; SUNTAYAKORN, S.; VAUGHN, D.W.; NISALAK, A.; GREEN, S. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue infections at an early stage? **Dengue Bull.**, v.23, p. 1-9, 1999.

KAO, C.L.; KING, C.C.; CHAO, D.Y.; WU, H.L.; CHANG, G.J. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, v. 38, p. 5-16, 2005.

KITTIGUL, L.; PITAKARNJANAKUL, P.; SUJIRARAT, D.; SIRIPANICHGON, K. The differences of clinical manifestation and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. **J. Clin. Virol.**, v.39, p. 76- 81, 2007.

KOURI, G.P.; GUZMAN, M. G.; BRAVO, J. Dengue hemorrágico en Cuba. Crônica de una epidemia. **Bol. Ofic. Sanit. Panam.**, v.100, n. 3, p. 322-329, 1986.

KUBELKA, C. **Febre da Dengue e Dengue Hemorrágico**. 2001. Disponível em <<http://www.sbimunologia.com.br/sbinarede/SBINarede5/dengue.htm>>. Acesso em: 3 mar. 2010.

KUHN, J.; ZHANG, W.; ROSSMANN, M. G.; PLETNEV, S. V.; CORVER, J.; LENCHES, E.; JONES, C. T.; MUKHOPADYAY, S.; CHIPMAN, P. R.; STRAUSS, E. G.; BAKER, T. S.; STRAUSS, J.H. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation and fusion. **Cell.**, v. 108, p. 717-725, 2002.

LEE, I. K.; LIU, J.W.; YANG, K.D. Clinical and Laboratory Characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 79, n. 2, p.149-153, 2008.

LEE, M.S. ; HWANG, K. P.; CHEN, T.C.; LU, P.C.; CHEN, T.P. Clinical characteristics of dengue and dengue haemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, v.39, n.2, p.121-129, 2006.

LEE, V. J.; LYE, D.C.B.; FERNANDEZ, G.; ONG, A.; LEO, S.Y. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults. **J. Clin. Virol.**, v. 42, p.34-39, 2008.

LIN, C.; WAN, S. W.; CHENG, H. J.; LEI, H. Y.; LIN, Y. S. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. **Viral Immunol.**, v. 19, n. 2, p. 127-132, 2006.

LUPI, O.; CARNEIRO, G. C.; COELHO, I.C.B. Manifestações mucocutâneas da dengue. **An. Bras. Dermatol.**, v. 82, n. 4, p. 1 - 22, jul./ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000400002>. Acesso em: 18 mar. 2010.

MAROUN, S.L.C.; MARLIERE, R.C.C.; BARCELLUS, R.C.; BARBOSA, C.N.; RAMOS, J.R.M.; MOREIRA, M.E.L. Relato de caso: transmissão vertical de dengue. **J. Pediatr.**, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008.

NOGUEIRA, R. M. R.; ARAUJO, J. M. G. A.; SCHATZMAYR, H. G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Rev. Panam. Salud Publica**, v.22, n.5, p. 358-363, 2007.

NOISAKRAN, S.; PERNG, G. C. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/Dengue Shock Syndrome (DSS) in dengue virus infection. **Exp. Biol. Med.**, v.233, n. 4, p. 401-408, 2008.

OISHI, K.; SAITO, M.; MAPUA, C.A.; NATIVIDAD, F.F. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. **J. Infect. Chemother.**, v. 13, n. 3, p. 125-133, 2007.

OLIVEIRA, É. C. L.; PONTES, E.R.J.C.; CUNHA, R.V.; FRÓES, I.B.; NASCIMENTO, D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.42, n. 6, p. 682-685, 2009.

OOI, E.-E.; GUBLER, D.J. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, supl.1, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Dengue and dengue haemorrhagic fever**. 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. Acesso em: 23 jun. 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneve, WHO, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneve, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Dengue in the Americas: 1980-87. **Epidemiol. Bull.**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 1989.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion)**. Washington, DC, 2008. Disponível em: <<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue.htm>>. Acesso em: 18 May 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Re-emergence of dengue in the Americas. **Epidemiol. Bull.**, v.18, n. 2, p. 1-7, 1997.

PESSANHA, J. E. M.; CAIAFFA, W.T.; KROON, E.G.; PROIETTI, F.A. Dengue em três distritos sanitários de Belo Horizonte, Brasil: inquérito soropidemiológico de base populacional, 2006 a 2007. **Rev. Panam. Salud Pública**, v.27, n. 4, p.252-258, 2010.

RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde. **Quadro demonstrativo de casos notificados de dengue no estado do Rio de Janeiro de 1986-2002**. Rio de Janeiro, 2002.

RUBIO, D. G.; PERAZA, O.C.; DELGADO, F. R.; RAMÍREZ, D. P.; MARTÍNEZ, M. G.; RODRÍGUEZ, A. M.; BADA, N. R.; TIRADO, M. G.G. Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, 2001-2002. **Rev. Cub. Med. Trop.**, v. 60, n.1, p. 48-54, 2008.

SALGADO, D.M.; RODRIGUEZ, J.A.; GARZÓN, M. ; CIFUENTES, G.; IBARRA, M.; VEJA, M.R.; CASTRO, D. Caracterización clínica y epidemiológica de dengue hemorrágico en Neiva, Colombia 2004. **Rev. Salud Pública**, v. 9, n.1, p. 53-63, 2007.

SCHTZMAYR, H. G. Vírus emergentes e re-emergentes. **Cad. Saúde Pública**, v. 17, p. 209-213, 2001.

SENEVIRATNE, S.L.; MALAVIGE, G.N.; SILVA, H.J. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 100, p. 608-614, 2006.

SOUZA, L. J.; COELHO, J. M. C. O.; SILVA, E. J.; ABUKATER, M.; ALMEIDA, F. C. R.; FONTE, A. S.; SOUZA, L. A. Acute hepatitis due to dengue virus in a chronic hepatitis patient. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n.5, p. 456-459, 2008.

SRICHAIKUL, T.; NIMMANNITA, S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic. **Best Pract. Res. Clin. Haematol.**, v. 13, p.261-276, 2000.

TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M. L.; GUERRA Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe Epidemiol. SUS**, v. 8, n. 4, dez. 1999.

UEHARA, P. M.; CUNHA, R. V.; PEREIRA, G. R.; OLIVEIRA, P. A. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 39, n. 6, p. 544-547, 2006.

VITA, W.P.; NICOLAI, C.C.A.; AZEVEDO, M.B.; SOUZA, M.F.; BARAN, M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v.7, p. 11-14, 2009.

WICHMANN, O.; STARK, K.; SHU, P.Y.; NIEDRIG, M.; FRANK, C.; HUANG, J.H.; JELINEK, T. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. **BMC Infect. Dis.**, v. 21, n.6, p. 120, 2006.

YOUNG, P. R.; HILDITCH, P. A.; BLETCHLY, C.; HALLORAN, W. An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. **J. Clin. Microbiol.**, v.38, n.3, p.1053-1057, 2000.

ZAGNE, S.M.O.; ALVES, V.G.; NOGUEIRA, R.M.; MIAGOSTOVICH, M.P.; LAMPE, E.; TAVARES, W. Dengue haemorrhagic fever in the state of Rio de Janeiro, Brazil: a study of 56 confirmed cases. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, p. 677-679, 1994.

ZHANG, Y.; CORVER, J.; CHIPMAN, P. R.; ZHANG, W.; PLETNEV, S. V.; SEDLAK, D.; BAKER, T. S.; STRAUSS, J. H.; KUHN, R. J.; ROSSMANN, M. C. Structures of immature flavivirus particles. **EMBO J.**, v.22, n. 11, p 2604-2261, 2003.

APÊNDICE A

TÍTULO: DINAMICA DO PERFIL HEMATOLOGICO E BIOQUIMICO DOS PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE EM FORTALEZA – CEARÁ.

- **IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:**

Nº DA FICHA:.....DATA DO ATENDIMENTO:...../...../.....

Nº DO PRONT:.....

HOSPITAL:.....

DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....

- **INÍCIO DOS SINTOMAS:...../...../.....**

EVOLUÇÃO:

DURAÇÃO DE FEBRE:.....DIAS

TEMPO DE DOENÇA:.....DIAS

INICIO DE SINAIS DE ALARME:...../...../.....

- **EXAME FÍSICO:**

- **TRATAMENTO:**

- **CLASSIFICAÇÃO:**

- **DENGUE CLÁSSICA:**

INICIO DOS SINTOMAS:...../...../.....

TERMINO DOS SINTOMAS:...../...../.....

- **DENGUE COM COMPLICAÇÕES:**

INICIO DOS SINTOMAS:...../...../.....

TERMINO DOS SINTOMAS:...../...../.....

- **DENGUE HEMORRÁGICA:**

INICIO DOS SINTOMAS:...../...../.....

TERMINO DOS SINTOMAS:...../...../.....

- **CONCLUSAO:**

ALTA:...../...../.....

ÓBITO:...../...../.....

APÊNDICE A

TÍTULO: DINAMICA DO PERFIL HEMATOLOGICO E BIOQUIMICO DOS PACIENTES COM SUSPEITA DE DENGUE EM FORTALEZA – CEARÁ.

- **IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:**

Nº DA FICHA:.....DATA DO ATENDIMENTO:...../...../.....

Nº DO PRONT:.....

HOSPITAL:.....

DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....

- **INÍCIO DOS SINTOMAS:...../...../.....**

EVOLUÇÃO:

DURAÇÃO DE FEBRE:.....DIAS

TEMPO DE DOENÇA:.....DIAS

INICIO DE SINAIS DE ALARME:...../...../.....

- **EXAME FÍSICO:**

- **TRATAMENTO:**

- **CLASSIFICAÇÃO:**

- **DENGUE CLÁSSICA:**

INICIO DOS SINTOMAS:...../...../.....

TERMINO DOS SINTOMAS:...../...../.....

- **DENGUE COM COMPLICAÇÕES:**

INICIO DOS SINTOMAS:...../...../.....

TERMINO DOS SINTOMAS:...../...../.....

- **DENGUE HEMORRÁGICA:**

INICIO DOS SINTOMAS:...../...../.....

TERMINO DOS SINTOMAS:...../...../.....

- **CONCLUSAO:**

ALTA:...../...../.....

ÓBITO:...../...../.....

