



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO ACADÊMICO EM ENFERMAGEM**



CAROLINA MARIANO POMPEO

DENGUE:

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO AGRAVAMENTO

**CAMPO GRANDE
2016**

CAROLINA MARIANO POMPEO

DENGUE:

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO AGRAVAMENTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marisa Dias Rolan Loureiro

Co-orientadora: Prof. Dra. Maria Gorette dos Reis

Linha de pesquisa: O cuidado em Saúde e Enfermagem

**CAMPO GRANDE
2016**

CAROLINA MARIANO POMPEO

DENGUE:

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO AGRAVAMENTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Marisa Dias Rolan Loureiro (Presidente)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dra. Maria Gorette dos Reis (Co-orientadora)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha (Membro Titular)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dra. Maria Lúcia Ivo (Membro Titular)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dra. Sonia Maria Oliveira de Andrade (Membro Suplente)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Campo Grande – MS, 29 de março de 2016.

Seja qual for o seu sonho, comece! Ousadia tem genialidade, poder e magia.

Goethe

AGRADECIMENTOS

À **Deus**. Fonte inesgotável do saber. Por me dar asas para alçar um novo vôo, me apoiar quando, muitas vezes, desanimei e por ser a luz que guia o meu caminho.

Aos meus pais, **Evaldeir Pompeo** e **Joana Silva**, e à minha avó **Ramona Mariano**, por compreenderem meus momentos de inquietação e, algumas vezes, irritação. Por serem sempre presentes, cada um a seu modo, mesmo quando eu estava ausente.

À minha amiga-irmã **Mercy Souza**, pela paciência e tolerância, pelo “norte” quando eu me senti perdida em meio a tantas informações e tive medo de seguir em frente. Por estar sempre presente, comemorando as pequenas vitórias ou contornando as dificuldades.

Aos meus **amigos**, e ao meu irmão **Tiago Mariano** que me auxiliaram, mesmo que em oração, a atingir esse tão esperado objetivo e tiveram paciência com meu “mau humor” quando as tarefas, muitas vezes, me atropelavam.

À minha orientadora e amiga, **Dr^a Marisa Dias Rolan Loureiro**. Por acreditar em mim, desde o início, e me acompanhar nessa grande aventura em busca do conhecimento.

À professora **Dr^a Maria Gorette dos Reis**, por aceitar fazer parte desta jornada contribuindo para a construção deste trabalho.

Ao professor **Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha** que, mesmo com seus inúmeros compromissos, nos auxiliou com suas brilhantes orientações. À professora **Dr^a. Sônia Maria Oliveira de Andrade** por sua disponibilidade, desde a disciplina de Metodologia até a conclusão desta dissertação. E à professora **Dr^a. Maria Lúcia Ivo** pelo auxílio direto e indireto à minha caminhada acadêmica, desde o início da minha formação profissional na graduação até a banca de defesa do mestrado.

Por fim... a todos que, de alguma forma, contribuíram nessa caminhada e na construção desse trabalho.

RESUMO

POMPEO, C.M. Dengue: Caracterização clínica e variáveis associadas ao agravamento. 72 f. **Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2016.**

O estudo sobre dengue traz informações valiosas acerca da frequência e do impacto desta problemática na sociedade e no serviço de saúde pública, e tem se intensificado diferentes preocupações da esfera administrativa e assistencial no que diz respeito aos aspectos epidemiológicos e legais. A dengue, hoje, representa um problema de saúde pública que se agrava, pela diversidade de fatores de risco, mas que, na maioria das vezes nos permite um monitoramento sistemático e contínuo, além de oferecer subsídios para programas de prevenção. O objetivo desta pesquisa foi identificar, nos casos de dengue, as variáveis relacionadas ao agravamento da doença, em indivíduos adultos internados em dois hospitais públicos terciários, no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, durante a epidemia ocorrida no ano de 2013. Trata-se de um estudo analítico transversal, com base em dados secundários. A amostra foi composta de 91 casos comprovados de dengue onde, destes, 86 foram classificados como dengue com sinais de alarme (DCSA) e cinco como dengue grave (DG). A duração média de hospitalização foi de 3,37 dias para os casos de DCSA e 4,60 para DG. Dos casos graves (n=5), as comorbidades estavam presentes em 100% dos mesmos, sendo que as mais relevantes foram as cardiopatias, o diabetes mellitus e o lúpus eritematoso sistêmico, sendo que 60% (n=3) destes casos apresentaram o óbito como desfecho final. Os sinais e sintomas clínicos e laboratoriais que apresentaram associação significativa para a DG foram a diarreia e os sinais de choque, sendo que as variáveis do choque com maior relevância foram a hipotensão, a pele fria, taquicardia, taquipnéia, confusão mental, agitação e coma. As manifestações hemorrágicas com maior representatividade foram a equimose e o hemotórax. Os Sinais de Alarme com associação com o agravamento da doença foram a queda abrupta das plaquetas, a dispneia, a hipotermia, a confusão mental e agitação psicomotora. Quanto às alterações laboratoriais, essas foram relevantes, na albumina sérica e nas enzimas hepáticas, presente em 100% dos casos graves aumentando o risco de extravasamento plasmático e demonstrando possível lesão hepática no curso da doença. Este trabalho destacou a importância dos sinais e sintomas, principalmente, os definidos como Sinais de Alarme pelos Protocolos do Ministério da Saúde, reforçando a necessidade de uma avaliação clínica precisa e um exame físico detalhado, momento em que devem ser investigadas, também, as manifestações hemorrágicas e comorbidades associadas. E evidenciou a importância da detecção precoce dos sinais de choque e extravasamento plasmático, durante avaliação dos pacientes que buscam atendimento por dengue, uma vez que estes foram, em sua maioria, associados ao agravamento da doença. Por fim, este trabalho contribuiu para consolidar os sinais e sintomas da doença como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica na prática do cuidado, e mostrar a importância da avaliação clínica na identificação dos casos graves ou potencialmente graves e que, associada aos exames laboratoriais e de imagem podem mudar o curso da doença.

Palavras-chave: Epidemiologia. Morbidade. Vigilância em Saúde Pública.

ABSTRACT

POMPEO, C.M. Dengue: Clinical characterization and variables associated to the worsening. 72 f. Thesis (Master's in Nursing) – Federal University of Mato Grosso do Sul. Campo Grande, 2016.

The study on dengue fever brings valuable information about the frequency and impact of this issue in society and in the public health service, and concerns have increased, in both administrative and assistance spheres, regarding the epidemiological and legal aspects. Dengue fever today is a public health issue that gets worse because of the diversity of risk factors, however, in most cases, it is possible to have systematic and continuous monitoring, and also to offer subsidies for prevention programs. The objective of this research was to identify, in cases of dengue fever, the variables related to the worsening of the disease in adults admitted to two tertiary public hospitals in the city of Campo Grande, Mato Grosso do Sul, during the 2013 outbreak. This is a cross-sectional analytical study based on secondary data. The sample was composed by 91 confirmed cases of dengue fever, where 86 were classified as dengue fever with warning signs (DFWS) and five as severe dengue fever (SDF). The average length of hospital stay was 3.37 days for cases of DFWS and 4.60 for SDF. Among the severe cases ($n = 5$), comorbidities were present in 100%, and the most relevant ones were heart diseases, diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus; 60% ($n = 3$) of these cases had fatal outcome. The signs and clinical and laboratory symptoms that presented significant association with SDF were diarrhea and signs of shock, and the most relevant shock variables were hypotension, cold skin, tachycardia, tachypnea, mental confusion, agitation and state of coma. The most relevant hemorrhagic manifestations were ecchymosis and hemothorax. The Alarm Signs associated with the worsening of the disease were an abrupt drop in platelets, dyspnea, hypothermia, mental confusion and psychomotor agitation. The relevant laboratory abnormalities were seen in the serum albumin and in the liver enzymes, present in 100% of the severe cases, increasing the risk of plasma leakage and demonstrating a possible liver damage in the course of the disease. This work highlighted the importance of signs and symptoms, mainly those defined as Alarm Signals by the protocols of the Ministry of Health, reinforcing the need for an accurate clinical evaluation and a detailed physical examination, occasion in which haemorrhagic manifestations and related comorbidities should be investigated. The study highlighted the importance of early detection of shock signs and plasma leakage during the evaluation of patients seeking attendance for dengue fever, as these symptoms were mostly associated with the worsening of disease. Finally, this work contributed to consolidate the signs and symptoms of the disease as a diagnostic and prognostic tool in the practice of care, and to show the importance of the clinical evaluation in identifying severe or potentially severe cases, which, associated with laboratory and imaging tests, can change the course of the disease.

Keywords: Epidemiology. Morbidity. Public Health Surveillance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	<i>Antibody Dependent Enhancement</i>
ALT	Alanina Transferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CRS	Centro Regional de Saúde
DCC	Dengue com comorbidade
DCSA	Dengue com Sinais de Alarme
DH	Dengue Hemorrágica
DM	Diabetes Mellitus
DENV	Dengue vírus
DG	Dengue Grave
FD	Febre da Dengue
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
HRMS	Hospital Regional de Mato Grosso do Sul
HUMAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
GGT	Gama Glutamil Transferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
RMS	Rede Municipal de Saúde Pública
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SESAU	Secretaria Municipal de Saúde Pública do município de Campo Grande
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UBS	Unidade Básica de Saúde
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados epidemiológicos da dengue no município de Campo Grande/MS, 2013	16
Tabela 2	Dados epidemiológicos da dengue no estado de Mato Grosso do Sul e no município de Campo Grande/MS no ano de 2014 e 2015	16
Tabela 3	Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as variáveis sócio-demográficas e epidemiológicas.....	34
Tabela 4	Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as variáveis clínicas.....	36
Tabela 5	Distribuição entre o tipo de dengue e os sinais e sintomas clínicos apresentados pelos pacientes	38
Tabela 6	Distribuição entre o tipo de dengue e as variáveis clínicas de choque apresentadas pelos pacientes	39
Tabela 7	Distribuição entre o tipo de dengue e manifestações hemorrágicas apresentadas pelos pacientes	39
Tabela 8	Distribuição entre o tipo de dengue e as comorbidades apresentadas pelos pacientes	40
Tabela 9	Distribuição entre o tipo de dengue e os Sinais de Alarme	41
Tabela 10	Distribuição entre o tipo de dengue e as alterações das enzimas hepáticas AST, ALT, GGT	42
Tabela 11	Distribuição entre o tipo de dengue e as variáveis alteração de albumina sérica e tipos de extravasamento plasmático apresentados pelos pacientes	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo geral	30
3.2	Objetivos específicos	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1	Delineamento do estudo	31
4.2	População de estudo	31
4.3	CrITÉrios de inclusão	31
4.4	CrITÉrios de exclusão	31
4.5	Fonte dos casos	31
4.6	Atividades seguidas por cada caso	32
4.7	Fonte de informações	32
4.8	Analise estatística	33
5	ASPECTOS ÉTICOS	33
6	RESULTADOS	34
7	DISCUSSÃO	44
8	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	66
	APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA	68
	ANEXO A – AUTORIZAO DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE PÚBLICA (SESAU)	69
	ANEXO B – AUTORIZAO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN (HUMAP)	70
	ANEXO C – AUTORIZAO DO HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL – ROSA PEDROSSIAN (HRMS)	71
	ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DA CEP	72

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença causada por arbovírus que se espalha rapidamente, emergindo como um importante agravo infeccioso no mundo atual. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos últimos 50 anos, a incidência de casos de dengue aumentou exponencialmente devido, principalmente, à expansão geográfica para novos países. Estima-se que ocorram, anualmente, 390 milhões de infecções, sendo que destes apenas 96 milhões são sintomáticos (BHATT *et al.*, 2013).

Atualmente, é a arbovirose mais prevalente no mundo e estima-se que 3,6 bilhões de pessoas vivem em países endêmicos com cerca de 40% da população vivendo em situação de risco (HARRINGTON *et al.*, 2013; VIERO; IGNOTTI, 2013).

Especialistas da OMS, a partir de 2008, concordaram que a dengue é uma doença com diferentes apresentações clínicas e evolução imprevisível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Desde então, diversos estudos vêm procurando identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento das formas graves da doença e de fatores que podem estar envolvidos neste processo, como a infecção secundária (CARDOSO *et al.*, 2011).

No Brasil, no ano de 2010, foram notificados 855.183 casos de dengue, sendo que Mato Grosso do Sul notificou 82.597 casos e o Município de Campo Grande/MS 41.402 casos (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL, 2010). Em 2011 e 2012, houve redução significativa do número de notificações, com 689.277 e 581.844 casos notificados no Brasil e 15.689 e 16.506 casos em Mato Grosso do Sul, respectivamente. O município de Campo Grande/MS notificou 6263 casos em 2011 e 9023 casos em 2012 mantendo, entretanto, uma alta taxa de incidência (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL, 2011; SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL, 2012).

Em 2013 ocorreu uma nova epidemia, com número de casos muito superior à ocorrida no ano de 2010, com 1.468.873 casos notificados no Brasil e 102.026 notificações no estado de Mato Grosso do Sul, sendo que o município de Campo Grande/MS foi responsável por 46.654 casos (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2013; SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL, 2013).

Partindo do fato de a dengue ser uma doença grave e que os dados estatísticos deste agravo no estado e, principalmente, no município de Campo Grande/MS são bastante elevados, faz-se necessário compreender o comportamento da dengue grave (DG) relacionado à sua

ocorrência. Dessa maneira, este estudo propõe identificar as variáveis que contribuem para o agravamento desta doença durante a fase aguda.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dengue: definição

A dengue é uma doença infecciosa aguda, transmitida por artrópode, cujo principal vetor é o *Aedes aegypti*. Apresenta espectro clínico muito amplo que vai desde as formas oligossintomáticas até quadros graves com hemorragia e choque, podendo evoluir para óbito (SIMMONS *et al.*, 2012).

2.2 Aspectos históricos

O registro mais antigo da doença está descrito em uma enciclopédia chinesa de sintomas de doenças e remédios, publicado pela primeira vez por volta de 265-420 D.C., na Dinastia Chin, e editada formalmente em 610 D.C., na Dinastia Tang e, por último, em 992 D.C. durante a Dinastia Northeng Sung (GLUBER, 2006).

O vírus da dengue foi isolado, primeiramente, no Japão em 1943 e em Calcutá, em 1944 (GUPTA *et al.*, 2012). Entretanto, segundo Gluber (2006), as primeiras grandes epidemias foram relatadas nos continentes Asiático, Africano e Americano, entre os anos de 1779 e 1780, sendo que a primeira grande epidemia de dengue hemorrágica (DH) ocorreu em 1953-1954, nas Filipinas, seguindo-se uma rápida disseminação global (GUPTA *et al.*, 2012).

A primeira epidemia, conhecida, em solo americano ocorreu no século XVIII, sendo descrita em 1780, por Benjamin Rush na cidade Filadélfia. Desde então, a doença afeta quase todas as regiões da América, principalmente os países da América Latina, que apresentou em Cuba a primeira epidemia de DH, em 1981, com milhares de casos e 158 mortes, havendo circulação simultânea de vários sorotipos (KOURÍ, 2006).

No Brasil, há referência da doença desde o século XIX, com relatos de epidemias em 1923, no município de Niterói, Rio de Janeiro, e em 1946 em São Paulo, capital, entretanto, sem confirmação laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu em 1981-1982, em Roraima, na cidade de Boa Vista, causada pelos sorotipos 1 (DENV1) e 4 (DENV4). Seguiu-se a epidemia ocorrida no município do Rio de Janeiro e em algumas cidades da região nordeste, em 1986, onde foi identificada a circulação do DENV 1, predominante até 1990. Observou-se, depois, a circulação do sorotipo 2 (DENV 2), também no estado do Rio de Janeiro, com aumento significativo da incidência, devido a grande dispersão do mosquito transmissor em todo território

nacional. Entre os anos 1990 e 2000, várias epidemias foram registradas com os sorotipos DENV 1 e DENV 2, em reflexo a essa disseminação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Os primeiros casos de febre hemorrágica da dengue (FHD) foram confirmados em 1990, após a introdução do sorotipo DENV 2 no Brasil, sendo que durante os anos de 2001-2002, ocorreu um aumento marcante no número de casos dessa forma (SIQUEIRA JÚNIOR *et al.*, 2005).

A circulação do sorotipo 3 (DENV 3) foi identificada, pela primeira vez, no final do ano 2000 e 2001, nos estados do Rio de Janeiro e Roraima, respectivamente, culminando na maior incidência da doença já registrada até então, no ano de 2002, levando a uma rápida dispersão do sorotipo DENV 3, sendo que em 2004, vinte e sete estados brasileiros já apresentavam a circulação dos três sorotipos do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Durante anos, a situação epidemiológica da dengue vem provocando epidemias nos principais centros urbanos do país, aumentando a procura pelos serviços de saúde, concomitante ao agravamento dos casos. Essa situação tornou-se, ainda, pior com a reintrodução do DENV 4, em julho de 2010, no município de Boa Vista, Roraima (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Conforme relatório da Organização Panamericana de Saúde (2015a), até a Semana Epidemiológica 52 de 2015, que corresponde ao período de 04/01/2015 a 02/01/2016, circulavam no país os quatro sorotipos da doença. Foram notificados 1.649.008 casos de dengue com confirmação de 467.763, destes 1569 eram casos graves e 863 evoluíram para óbito.

2.3 A Dengue em Mato Grosso do Sul (MS) e Campo Grande

Em 1990 houve os primeiros casos de dengue em Mato Grosso do Sul, com 1606 casos notificados à Fundação Nacional de Saúde, sendo que em 1995 ocorreu a primeira grande epidemia no estado, com 5151 notificações da doença (CUNHA, 1997).

No município de Campo Grande, a primeira epidemia foi identificada em 1990, com a presença do sorotipo DENV 1. Já a presença do sorotipo DENV 2, foi identificada dez anos depois, em 1996, sendo responsável pela epidemia que ocorreu em 2002, com 13.000 notificações da doença (PEREIRA, 2003; CAMPO GRANDE, 2013).

Após o início da circulação do sorotipo DENV 3, em 2005, e devido a permanência de condições favoráveis a proliferação do vetor e a existência de uma população susceptível a este sorotipo, ocorreu uma nova epidemia em 2007, com início ainda em 2006 (CAMPO GRANDE, 2013). Nesta epidemia foi notificado um total de 37.844 casos de dengue, com 69 casos de FHD e dois óbitos, sendo que os três primeiros meses do ano concentraram o número maior de casos,

totalizando 23.411 (61,9%), segundo dados do Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde Pública de Campo Grande/MS (SESAU).

No ano de 2008, os casos de dengue ocorreram dentro do limiar endêmico, com um total de 1776 casos notificados, com um aumento progressivo no ano de 2009, que culminou em uma nova epidemia em 2010, com 41.402 casos notificados (CAMPO GRANDE, 2013). Do total de notificações, 135 casos foram classificados como FHD e 22 evoluíram para óbito, sendo isolados os sorotipos DENV 1 e DENV 2 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAMPO GRANDE, 2010)

Como na epidemia anterior, os três primeiros meses do ano, também, foram responsáveis pelo maior número de notificações. Em janeiro foram confirmados 1.889 (4,56%) casos da doença, em fevereiro foram 8.721 (21,06%) e no mês de março 7.681 (18,55%), períodos estes coincidindo com estações climáticas chuvosas. Estudo realizado por Souza, Silva e Silva (2010), no estado de Goiás, mostrou associação significativa entre o período chuvoso e o índice de infestação larvária, a incidência anual por 100.000 habitantes e o número de casos de dengue, estando todas estas variáveis aumentadas nos períodos de chuva quando comparadas aos períodos secos do ano.

Dessa forma, podemos observar que em 2007 e 2010 ocorreram, respectivamente, a terceira e quarta maior epidemia de dengue em Campo Grande/MS, com um total de 37.844 e 29.456 casos confirmados da doença, 69 casos FHD e dois óbitos e 135 casos de FHD com 22 óbitos, respectivamente, segundo o Serviço de Vigilância epidemiológica da SESAU (2014).

No ano de 2011, o número de casos permaneceu acima do limiar endêmico, com 5.837 notificações, porém, ainda, abaixo da última epidemia. No ano de 2012, foram registradas 7.752 notificações, com predomínio do sorotipo DENV 1. Após este período, houve um aumento significativo do número de casos da doença, que culminou em uma nova e maior epidemia no ano de 2013 com 102.026 casos notificados em todos o estado (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL, 2011; SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL, 2012).

Esta epidemia foi considerada umas das maiores já ocorridas nos últimos dez anos, sendo decretada situação de emergência no município, com a mobilização de diversos profissionais da área da saúde e autoridades, a fim de tentar conter o aumento do número de casos, e ampliar e otimizar o atendimento à população.

Dentre as ações desenvolvidas estavam o Acolhimento e Classificação de Risco dos pacientes e o encaminhamento, de cada caso, ao serviço adequado. Funcionamento em horário estendido das Unidades Básicas de Saúde (UBS) e atendimento 24 horas do Centro de Doenças

Infecto-Parasitárias com oito leitos disponíveis para internação. Contratação de 12 leitos no Hospital São Julião para os casos que necessitassem de internação hospitalar. Além das ações de controle larvário e de vetor já desenvolvidas até então (CAMPO GRANDE, 2013).

Na Tabela 1 estão apresentados os casos notificados de dengue, durante o ano de 2013, com um total de 46.654 notificações. Além do aumento do número de notificações, podemos observar, também, um aumento na gravidade destes casos, o que pode ser refletido nas 153 notificações de FHD, dado superior às duas epidemias anteriores.

Tabela 1 – Casos de dengue e de febre hemorrágica da dengue e óbitos segundo mês de notificação, Mato Grosso do Sul, 2013

	Notificados	FHD ¹	Óbito
Janeiro	23421	73	8
Fevereiro	13306	53	4
Março	5017	19	-
Abril	1873	3	-
Maiο	1141	3	-
Junho	446	2	-
Julho	304	-	-
Agosto	152	-	-
Setembro	207	-	-
Outubro	174	-	-
Novembro	266	-	-
Dezembro	347	-	-
Total	46654	153	12

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde, Serviço de Vigilância Epidemiológica, Boletim Epidemiológico 1 a 52 (2013).

¹ Febre Hemorrágica da Dengue

Estas ações surtiram resultados positivos no que diz respeito à qualidade do atendimento ao paciente, pois, mesmo com o aumento do número de casos graves, houve uma diminuição dos óbitos em decorrência da dengue (Tabela 1), quando comparado à epidemia de 2010.

Tabela 2 – Dados epidemiológicos da dengue no estado de Mato Grosso do Sul e no município de Campo Grande/MS no ano de 2014 e 2015

	2014	Incidência ¹	2015	Incidência ¹	População
Campo Grande	4.031	484,3	12.955	1556,4	832.350
Mato Grosso do Sul	9.256	357,8	44.523	1720,9	2.587.267

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, Serviço de Vigilância Epidemiológica, Boletim Epidemiológico 53/2014 e 52/2015.

¹ Incidência por 100.000 habitantes

* Segundo a semana Epidemiológica 01 a 53 de 2014, que corresponde ao período de 28 de dezembro 2014 à 03 de janeiro de 2015, e 01 a 52 de 2015 que corresponde a 04 de janeiro de 2015 a 04 de janeiro de 2016

Durante o ano de 2014, foram notificados 9.256 casos de dengue em todo o estado, com incidência de 484,3 por 100 mil habitantes no município de Campo Grande (Tabela 2). Neste ano, houve predomínio do DENV 4 e a incidência permaneceu acima dos 300 casos por 100 mil habitantes, considerada alta.

Ainda segundo a Tabela 2, durante o ano de 2015 houve um aumento considerável no número de notificações fazendo com que a incidência da doença, também, aumentasse sensivelmente. O número de casos notificados na capital passou de 4.031 para 12.955 casos.

2.4 O vírus da dengue

O vírus da dengue pertence ao grupo dos arbovírus, que utilizam no seu ciclo de transmissão insetos como vetores e vertebrados como hospedeiros. É um importante membro do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*, composta por 58 pequenos vírus, sendo alguns de grande importância médica e veterinária, e que são agrupados em três gêneros, sendo os *Hepacivirus*, *Pestivirus* e *Flavivirus* (INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2013.)

2.5 Sorotipos

Os DENV são, até o momento, classificados em quatro sorotipos imunologicamente distintos, sendo: DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4 (CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006). São transmitidos, principalmente, pelo mosquito *Aedes Aegypti*, que é considerado o principal vetor sendo, portanto, o de maior importância epidemiológica (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

Em 2013, cientistas americanos da Universidade do Texas anunciaram a descoberta de um novo sorotipo de vírus na Ásia, DENV 5. Eles sequenciaram o vírus e descobriram que é filogeneticamente distinto dos outros quatro tipos. Felizmente está associado, ainda, a um surto em humanos, entretanto, é bastante provável que ele esteja circulando entre os macacos, nas florestas de Sarawak, na Malásia (NORMILE, 2013).

Os sorotipos do vírus dengue são sorologicamente relacionados, porém, antigenicamente distintos, isto confere imunidade homóloga permanente e heteróloga transitória, por um período de dois a três meses (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Além de possuírem tipos imunologicamente distintos, cada sorotipo de DENV possui genótipos diferentes, sendo que o DENV 1 possui de três a cinco genótipos, DENV 2 possui

cinco genótipos distintos, o que pode corroborar com o alto índice de epidemias com este sorotipo. O DENV 3 e DENV 4, possuem quatro genótipos conhecidos (CAMACHO-GARCÍA, 2012).

A variação genética entre os genótipos pode ser responsável pelas diferenças na infecção celular, o que sugere que certas cepas possuem mais virulência que outras, apresentando uma alta taxa de replicação viral e, conseqüentemente, resultando em aumento da severidade da doença (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000).

2.6 O vetor

Os sorotipos do vírus da dengue possuem história natural semelhante, todos incluem os humanos como principal hospedeiro, e o mosquito *Aedes* do subgênero *Stegomyia*, tendo o *Aedes Aegypti* como vetor primário, considerado, mundialmente, o principal vetor, e o *Aedes albopictus* e o *Aedes polynesiensis*, como vetores secundários (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

A competência vetorial do *Aedes Aegypti* sobre o *Aedes albopictus* deve-se, principalmente, a seu comportamento alimentar e oviposição, uma vez que este é mais adaptado ao meio urbano e alimenta-se exclusivamente de sangue humano, potencializando seu contato com o hospedeiro (LAMBRECHTS; SCOTT; GUBLER, 2010).

O *Aedes Aegypti* tem uma coloração castanha escura, tórax com tegumento coberto por escamas castanhas escuras e outras branco prateadas, abdomen escuro, podendo apresentar manchas branco prateadas formando anéis, e as pernas traseiras possuem faixas brancas assemelhando-se a listras (CLEMONS *et al.*, 2010).

É um mosquito diurno, com preferência pelas primeiras horas da manhã e entardecer, quando a temperatura e umidade exercem maior influência relativamente à luz solar. As fêmeas põem ovos, preferencialmente, em água limpa e parada, como em lugares artificiais, incluindo tanques de água, vasos de flores, pneus velhos, baldes e outros recipientes encontrados tipicamente ao redor ou dentro das habitações, e que uma vez em fase embrionária podem resistir a desidratação por um ano (JANSEN; BEEBE, 2010).

Nos últimos 25 anos, ocorreu um aumento da distribuição das epidemias causadas pelo mosquito, que parecem ser influenciadas pelo clima, com uma preferência por habitats humanos, usando-os como sítio para descanso e desova artificial (CLEMONS *et al.*, 2010).

No Brasil, o *Aedes Aegypti* é considerado o transmissor de maior importância epidemiológica. Em 1940 foi proposta a sua erradicação, sendo que, em 1947, foi adotado o emprego de Dicloro-difenil-tricloroetano, no seu combate. Em 1955, foi eliminado o último foco

deste vetor no Brasil, sendo oficialmente, declarado erradicado em 1958, na XV Conferência Sanitária Panamericana. Entretanto, na década de 60, ocorreu a sua reemergência, e desde então a Dengue vem sendo considerada um problema mundial de saúde pública (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Atualmente, o *Aedes Aegypti* é considerado um problema de saúde pública de magnitude mundial. Além do vírus da dengue, é transmissor da Febre Chikungunya e Febre Zika sendo que a primeira está relatada em 55 países e territórios do continente americano e a segunda em 18 países ou territórios do mesmo continente, ambas com complicações e sequelas importantes pós infecção (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015c, PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).

2.7 Transmissão da doença

Após a ingestão de sangue contendo o vírus, obtido a partir de um hospedeiro infectado que está em período de viremia, ocorre uma infecção das células epiteliais do intestino do mosquito, que se propaga para a circulação infectando as glândulas salivares do vetor. O período de incubação intrínseca tem duração de oito a 12 dias, sendo que após este período o AE pode infectar o homem. A vida média deste vetor é de 45 dias e, nesse período, um único vetor pode contaminar até 300 pessoas (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000).

2.8 A doença

Após o período de incubação, iniciam-se os sintomas e seguem três fases: fase inicial febril, onde há presença de febre ($>38^{\circ}\text{C}$), vômito, mialgia, artralgia e *rush* cutâneo. Fase crítica, concomitante ao estágio de defervescência, onde pode ocorrer extravasamento vascular, que pode ser evidenciado pela hemoconcentração, derrame cavitário e hipoproteinemia, podendo evoluir para colapso vascular sistêmico e choque. E por fim, a fase de recuperação, onde há diminuição dos sintomas e reversão do quadro de extravasamento vascular instalado. Pode estar presente, por vários dias, uma fadiga profunda após a recuperação (SIMMONS *et al.*, 2012).

Entretanto, a infecção pelo DENV causa alterações clínicas que variam de sintomas simples à quadros graves. Tais variações no quadro clínico são determinadas tanto pelos fatores relacionados ao vírus quanto ao hospedeiro (DIAS *et al.*, 2010).

Apesar dos grandes avanços dos últimos anos para a compreensão da biologia dos DENV, e os mecanismos pelos quais a piora clínica é causada, ainda, estão sendo esclarecidos.

Sabe-se que uma complexa rede de interações entre fatores virais e do hospedeiro acabam por favorecer o desencadeamento das formas mais graves da doença (CLYDE; KYLE; HARRIS, 2006).

Estudos sugerem que o mecanismo que condiciona a gravidade da doença seja composto por três componentes necessários para indução imune da dengue. O primeiro compreende os anticorpos potencializadores da infecção, do inglês *Antibody Dependent Enhancement* (ADE), o segundo engloba a desregulação da imunidade mediada por células onde ocorre uma reação cruzada na resposta da célula T ao vírus, e o terceiro trata-se da ativação do complemento. Estes interagem entre si reforçando-se, mutuamente, criando uma situação de potencial risco de vida durante uma nova infecção pelo vírus da dengue (HESSE, 2007; NIELSEN, 2009).

Entretanto, uma das teorias mais aceitas para explicar as formas graves da doença é a dos ADE. Nesta teoria, a imunidade a um dos quatro sorotipos da dengue (DENV) pode aumentar a gravidade da doença em seres humanos nos casos de infecção subsequente, com outro sorotipo. Os anticorpos de reação cruzada do sorotipo facilitam a infecção pelo vírus da dengue em células mielóides *in vitro* promovendo a entrada do vírus através de receptores de FC γ (FC γ -CR), que são complexos receptores para imunoglobulinas G, em um processo conhecido como amplificação dependente de anticorpos (ADE) (BALSITIS *et al.*, 2010).

2.9 Diagnóstico

A investigação diagnóstica deve ser feita em todo paciente que apresente doença febril aguda, com duração máxima de sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos sinais ou sintomas como cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, prostração ou exantema, associados ou não a presença de sangramentos ou hemorragias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Sendo assim, todo indivíduo, na presença destes sinais e com história epidemiológica positiva, que esteve nos últimos 15 dias em área com transmissão de dengue ou que tenha a presença do *Aedes Aegypti*, deve ser considerado caso suspeito de dengue.

O diagnóstico se dá através da anamnese, com levantamento de dados epidemiológicos e exame físico, além da confirmação laboratorial através da detecção de antígenos virais, NS1, isolamento viral, RT-PCR e imunohistoquímica solicitados até o quinto dia do início dos sintomas. A sorologia pelo método Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) deve ser solicitada a partir do sexto dia do início dos sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

2.10 Diagnóstico diferencial

Diversas doenças febris agudas e exantemáticas podem ser confundidas com a infecção pelo vírus da dengue, por terem diagnóstico clínico semelhante, e devido à ocorrência de doenças endêmicas no Brasil como a leptospirose, malária, rubéola, influenza, e outras que podem ocorrer em casos isolados como a Febre Maculosa Brasileira e a Síndrome Pulmonar Por Hantavírus. O diagnóstico diferencial destas doenças se dá por meio de exame laboratorial com investigação sorológica (MONTEIRO; ROZENTAL; LEMOS, 2014).

Uma infecção que, além de características clínicas semelhantes, apresenta o mesmo vetor transmissor, o mosquito *Aedes Aegypti*, é a Febre Chikungunya. Além da confirmação da doença por exames sorológicos, o diagnóstico clínico diferencial se dá pelo fato desta doença apresentar artralgia severa, por vezes com dificuldade de movimentos, e linfopenia (STAPLES; BREIMAN; POWERS, 2009).

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde, em 2015, o Brasil notificou 17.683 casos da Febre Chikungunya, destes 560 foram confirmados e três óbitos foram relatados. Atualmente, está presente em 55 países e territórios das Américas (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015c).

Outra importante doença que vem causando grande preocupação aos estudiosos da saúde pública é a Zika. Assim como a Febre Chikungunya, a Zika também é transmitida pelo *Aedes Aegypti*, e possui quadro clínico semelhante à dengue, porém, com menor intensidade dos sintomas na maioria dos casos. Entretanto, apesar da aparente benignidade da doença, associação com a Síndrome de Guillain-Barret, Mielite Transversa e microcefalia foram encontrados em alguns casos confirmados de Zika (VASCONCELOS, 2015).

Em dezembro de 2015 a PAHO emitiu um alerta aos países das Américas para a atenção às anomalias neurológicas e congênicas relacionadas ao Zika vírus. Este boletim traz o aumento do número de casos de microcefalia em nascidos vivos de cerca de 20 vezes desde o ano 2000, e a confirmação sorológica da presença do vírus Zika no líquido amniótico de mulheres grávidas.

Uma análise preliminar da investigação conduzida pelas autoridades de saúde do Brasil indica que o maior risco de anomalias congênicas, como a microcefalia, está associado à infecção pelo vírus Zika no primeiro trimestre da gravidez (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015b).

Em janeiro de 2016 a PAHO publicou um novo alerta sobre a Zika, onde 18 países e territórios já reportaram casos da doença, e dentre esses países o Brasil já apresentava casos em 18 estados, principalmente do nordeste (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).

2.11 Classificação dos casos de dengue

2.11.1 Classificação tradicional

As formas clínicas de dengue eram definidas, até o ano de 2013, conforme classificação tradicional da *World Health Organization* (WHO) (1997), como: Febre da dengue (FD) ou dengue clássica, febre hemorrágica da dengue e Síndrome do choque da dengue (SCD) (CARDOSO *et al.*, 2011; VERDEAL *et al.*, 2011).

Para a FD os sintomas são febre de início súbito, dor de cabeça intensa e dor retroorbitária, mialgia, artralgia, podendo ser acompanhadas de náusea, vômito e erupções cutâneas. O aparecimento de petéquias é bastante comum. A FHD é caracterizada, principalmente, por quatro principais manifestações clínicas: febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e falha circulatória, além dos achados laboratoriais de hemoconcentração e hipoalbuminemia. O agravamento do quadro circulatório leva à SCD, que apresenta como manifestações clínicas a pele fria e pegajosa, cianose, dor abdominal, pulso rápido e fino, hipotensão, alteração do nível de consciência, com letargia e evolução para agitação psicomotora na fase crítica do choque (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).

Ainda segundo a mesma classificação, a gravidade da FHD era subdividida em:

- Grau I: Febre acompanhada de sintomas não específicos, uma única manifestação hemorrágica, prova do laço positiva.
- Grau II: Sangramento espontâneo, além das manifestações do Grau I.
- Grau III: Insuficiência circulatória, com pulso rápido e fraco, e diminuição da pressão de pulso, com hipotensão, pele fria e pegajosa e agitação psicomotora.
- Grau IV: Choque profundo, com pressão arterial inaudível e pulso filiforme.

Entretanto, diversos estudos vinham questionando a aplicabilidade desta classificação, considerando-a rígida, muito dependente de resultados laboratoriais e limitada, pois não incluía pacientes com outras formas de gravidade, tais como comprometimento do sistema nervoso central, coração ou fígado e com baixa sensibilidade (BALSAMEDA *et al.*, 2005; RIGAU-PÉREZ, 2006).

Concomitante a isso, o aumento dos casos de dengue forçaram os sistemas de vigilância da saúde, nas diferentes esferas de governo, a adotarem inúmeras medidas para o atendimento destes casos, que melhorem a aplicabilidade prática, tendo em vista a eminência de grandes epidemias no mundo.

2.11.2 Nova classificação de casos - WHO 2009

A OMS em 2009, baseada em um estudo multicêntrico Denco (*Dengue Control*) propôs uma classificação simplificada, que se faz por base na avaliação clínica e exames laboratoriais de fácil acesso (ORSINI *et al.*, 2010; VERDEAL *et al.*, 2011).

Esta nova classificação foi considerada superior à tradicional, segundo diversos estudos. Um deles, realizado por Lima *et al.* (2013), com 118 pacientes atendidos em um hospital de ensino de MS, de setembro de 2009 a abril de 2010, concluiu que a nova classificação é mais eficaz nesta identificação por ter uma maior aplicabilidade prática, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Outro estudo, realizado em 18 países por Barniol *et al.* (2011), aponta que a nova classificação tem um elevado potencial de gestão dos casos de dengue, sendo mais sensível que a tradicional na identificação da forma grave da doença.

Na classificação simplificada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009) os casos de dengue são divididos em duas categorias de gravidade, sendo elas: dengue, subdividida em dengue sem sinais de alerta e dengue com sinais de alerta, e dengue grave:

- Dengue sem sinais de alerta, onde os sintomas são clássicos e corresponde a fase febril aguda, podendo evoluir de forma benigna ou agravar-se.
- Dengue com sinais de alerta, apresenta um aumento da permeabilidade capilar com extravasamento de plasma para o terceiro espaço. Determina o início da fase crítica. Aparecimento de dor abdominal, náuseas e vômitos persistentes, hepatomegalia, rebaixamento do nível de consciência, sangramentos espontâneos, hipotermia abrupta, hemoconcentração e plaquetopenia, pode ocorrer derrame pleural e pericárdico, e ascite.
- Dengue grave, nesta fase, a doença apresenta-se com importante extravasamento de plasma levando ao choque, podendo estar associado à insuficiência respiratória e sangramentos importantes, com evolução para disfunção orgânica sistêmica.

Com essa nova classificação a OMS pretende diminuir o tempo gasto para avaliação e o início do tratamento adequado, seja ele domiciliar, ambulatorial, em regime de internação ou em unidade de terapia intensiva.

2.12 Estadiamento e classificação de risco

Os óbitos por dengue podem ser evitados, quase em sua totalidade. Uma ferramenta fundamental para isso é a organização da rede de serviços de saúde e que impacta na melhora da qualidade da assistência prestada.

As Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue, lançadas pelo Ministério da Saúde (2009), orientam que o atendimento inicial deve ser feito a partir da triagem com classificação de risco, objetivando reduzir o tempo de espera do paciente por atendimento, acelerando, assim, o diagnóstico, tratamento e, se necessário, a internação, priorizando, dessa forma, a atenção aos casos mais graves.

Assim, de acordo com a classificação de risco, os pacientes com suspeita de Dengue são classificados, segundo o Ministério da Saúde (2013), em:

Grupo A (azul), pacientes que apresentam, pelo menos, dois dos sintomas clássicos: cefaléia, mialgia e artralgia, prostração e dor retroorbitária, além de febre com duração máxima de sete dias. Não apresenta sinal de alarme ou de choque, presença de prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas. Devem ser atendidos na Unidade de Atenção Primária, para acompanhamento ambulatorial.

Grupo B (verde), são pacientes que, além dos sintomas anteriores, apresentam manifestações hemorrágicas espontâneas, prova do laço positiva ou alguma condição clínica especial. Estes devem ser atendidos em unidades com suporte técnico mínimo, e leitos para observação até o resultado dos exames.

Dentre as condições clínicas especiais estão, os lactentes (menores de 2 anos), gestantes, adultos com mais de 65 anos, hipertensos ou com outras doenças cardiovasculares graves, diabetes, DPOC, doenças hematológicas, doença renal crônica, doença ácido péptica, hepatopatias e doenças auto imunes. Também fazem parte deste grupo, pacientes que apresentam risco social, como os moradores de rua, por exemplo, ou aqueles que se encontram em circunstâncias sociais desfavoráveis, como os que apresentam dificuldade de acesso ao serviço de saúde.

Grupo C (amarelo) são os pacientes com Sinais de Alarme, e que devem receber o primeiro atendimento, com reposição volêmica imediata devendo permanecer em observação por, pelo menos, 48 horas ou serem transferidos para um hospital de referência com maior suporte técnico.

Sinais de Alarme: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia dolorosa, sangramento de mucosa ou hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena), sonolência e/ou irritabilidade, diminuição da diurese, diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia, aumento repentino do hematócrito, queda abrupta de plaquetas, desconforto respiratório.

Grupo D (vermelho), pacientes com sinais de choque, desconforto respiratório ou disfunção grave de órgãos. Estes pacientes necessitam de hidratação vigorosa via endovenosa em

qualquer unidade de saúde, devendo permanecer monitorizados em leitos de UTI ou serem transferidos, em ambulância de suporte avançado, para um hospital com suporte de UTI.

Sinais de choque: Choque, pressão arterial convergente (PA diferencial ≤ 20 mmHg), extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino, enchimento capilar lento (> 2 segundos), hipotensão arterial.

Além destes sinais trazidos pelo manual de condutas clínicas, foram considerados como base para este estudo os sinais clássicos de hipoperfusão tecidual como os trazidos pela *The New England Journal of Medicine*: alteração do nível de consciência, palidez cutânea, taquicardia, taquipnéia e sudorese (VICENT; BACKER, 2013).

2.13 Condutas

2.13.1 Condutas diagnósticas

Segundo o Ministério da Saúde (2013), as condutas diagnósticas e terapêuticas devem ser traçadas da seguinte forma:

Para o Grupo A, os exames laboratoriais podem ser realizados de acordo com a avaliação médica. A partir do Grupo B devem, obrigatoriamente, ser realizados exames inespecíficos, como o hemograma e dosagem de plaquetas.

Para o Grupo C e D, além dos exames laboratoriais citados, devem ser acrescentadas, a dosagem de enzimas hepáticas e albumina sérica, sendo recomendado que sejam, também, realizados raio X de tórax e ultrassonografia de abdome (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

2.13.2 Condutas terapêuticas

Ainda segundo o Ministério da Saúde (2013), para os pacientes classificados como Grupo A, deve ser indicado o acompanhamento ambulatorial e a reidratação oral, além de terapia medicamentosa sintomática como analgésicos e antitérmicos. Este atendimento, nos casos dos pacientes do Grupo B, deve ser realizado sob observação dos profissionais da saúde até o resultado dos exames.

O acompanhamento, após liberação da unidade, deve ser ambulatorial e diário. O acompanhamento de retorno, após cessação da febre, deve acontecer até 48 horas, ou imediatamente em caso de sinais de alarme.

Os pacientes do Grupo C e D devem receber hidratação venosa rápida, inclusive durante o trajeto de uma eventual transferência para outra unidade de referência, independente do nível de complexidade. Estes devem permanecer em leitos de estabilização por, no mínimo, 48 horas. Pacientes do Grupo D devem permanecer internados em leitos de terapia intensiva, com monitoramento clínico e laboratorial intenso, inclusive, com suporte ventilatório caso necessário.

2.13.3 Condutas terapêuticas para 2016

Em 2016, o Ministério da Saúde lançou uma nova edição do manual de condutas clínicas (Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança), a fim de otimizar o atendimento dos casos de dengue. Dentre as mudanças ocorridas, temos os sinais de alarme do Grupo C e os critérios de classificação como grupo D de dengue.

Os Sinais de Alarme elencados neste manual são: Dor abdominal intensa (referida ou a palpação) e continua, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotímia, hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal, sangramento de mucosa, letargia e/ou irritabilidade, aumento progressivo do hematócrito.

Não fazendo mais parte destes Sinais de Alarme na edição de 2016: a queda abrupta das plaquetas, a diminuição do volume de diurese, hipotermia e desconforto respiratório. Além de acrescentar o parâmetro de caracterização de hepatomegalia (>2cm).

Já os sinais de choque presentes neste novo manual são: taquicardia, extremidades distais frias, pulso fraco e filiforme, enchimento capilar lento (>2 segundos), pressão arterial convergente (<20 mm Hg), taquipnéia, oligúria (< 1,5 ml/kg/h), hipotensão arterial (fase tardia do choque), cianose (fase tardia do choque).

2.13.4 Vigilância epidemiológica e a notificação compulsória

Além dos exames diagnósticos, é importante ressaltar que todos os casos de dengue devem ser notificados ao Serviço de Vigilância Epidemiológica, sendo imediata a notificação dos casos graves da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Este serviço se caracteriza por proporcionar um conjunto de ações que conduzem ao conhecimento, a detecção ou a prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes da saúde individual e coletiva, com a finalidade de recomendar a adotar medidas

de prevenção e controle das doenças ou agravos, fornecendo orientação técnica permanente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

2.14 Dengue e as comorbidades

Embora ainda sejam recentes, alguns estudos apontam para o fato de que algumas comorbidades podem aumentar o risco de se desenvolver as formas mais graves da doença.

Figueiredo *et al.* (2010), encontraram em seu estudo que indivíduos que relataram ter alergias, e que faziam uso de esteróides, e aqueles com diabetes *mellitus* (DM), apresentaram 2,5 vezes mais chances de adquirirem a FHD.

Estudo realizado por Pang *et al.*, (2012), encontraram associação entre a fisiopatologia do DM e da hipertensão arterial sistêmica (HAS) com a gravidade da dengue, em um grande número de indivíduos. Mahmood *et al.*, (2013) embora não tenham encontrado associações estatísticas com as comorbidades investigadas em seu estudo, estimativas não ajustadas sugerem que indivíduos com DM e doenças isquêmicas do coração têm maiores chances de desenvolver as formas graves da dengue que a população controle.

2.15 Manifestações clínicas não usuais e complicações

Dentre as complicações associadas à DG podem ocorrer manifestações neurológicas, onde se destacam a encefalopatia pós-infecciosa, meningoencefalite, mielite transversa, epilepsia, tremores, paralisia de Bell, mononeuropatias e a Síndrome de Guillain Barret (ORSINI *et al.*, 2010). Os sintomas observados vão, desde rigidez de nuca, paralisia mononeural até encefalite com convulsões (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

Um estudo realizado por Ferreira *et al.* (2005) com 41 pacientes atendidos no serviço de Neurologia do Hospital de Restauração de Recife, Pernambuco, com sintomas neurológicos e diagnóstico confirmado de dengue encontrou acometimento encefálico, medular e nos pares de nervos cranianos, que vão desde encefalite, acidente vascular encefálico hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, cefaleia persistente, Síndrome de Guillain Barré, polineuropatia, neurite ótica, entre outros. Não havendo, entretanto, acometimento meníngeo.

Podem também ocorrer, em casos graves, a insuficiência hepática aguda, normalmente, ocasionada pela exacerbação da resposta imune ao vírus causando dano hepatocelular e pode ser observada em uma rápida alteração do nível de consciência, com grande elevação das enzimas hepáticas (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2010; NASCIMENTO *et al.*,

2011). Além disso, podem ocorrer manifestações cardiológicas como o bloqueio de condução atrioventricular, arritmias supraventriculares e miocardites (PESARO; D'AMICO; ARANHA, 2007). Foram relatados casos, em menor número, de pancreatite associada a dengue (FONTAL; MARTINEZ, 2011).

Outras complicações encontradas foram a miosite e rabdomiólise que possuem patogênese, ainda, obscura. Entretanto, dois possíveis mecanismos têm sido postulados, que são: a invasão viral direta do músculo e a lesão das fibras musculares imunomediada (WIJESINGHE *et al.*, 2013).

Diversos estudos apontam para sintomas clínicos persistentes após um quadro de dengue, como sendo uma complicação bastante comum. Pesquisa desenvolvida por García *et al.*, (2011) no Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” em Cuba, mostrou sequelas clínicas após uma infecção aguda pelo DENV que podem ocorrer por até dois anos após a doença, sendo que estes sintomas são associados a alterações imunológicas, sugerindo um distúrbio de base auto imune. Entre os sintomas persistentes, Seet; Quek e Lim (2007) apontaram a fadiga como sendo o mais frequente, tendo uma patogênese multifatorial, que pode resultar de uma combinação de agentes patogênicos, efeitos produzidos pelo vírus e a resposta imune do hospedeiro ao vírus.

2.16 Custos da dengue

Embora a dengue seja uma importante doença transmitida por vetor estudos sobre os custos e situação socioeconômica da doença são, relativamente, escassos.

Um estudo levantou os custos da dengue em diversos países, sendo que, nas Américas, o custo médio anual foi de US \$ 149,3 milhões de dólares, ficando o Brasil com o maior custo anual de US \$ 135,2 milhões de dólares, quando comparados com outros países, como a Guatemala US \$ 1,2 milhões, Panamá US \$ 0,9 milhões, El Salvador US \$ 1,7 milhões e Venezuela US \$ 10,2 milhões, baseado em dados primários coletados de 1.160 pacientes nos anos de 2001 a 2005 (STAHL *et al.*, 2013).

Estudos conduzidos pela WHO, em oito países nos anos 2005-2006, sendo eles: Brasil, El Salvador, Guatemala, Panamá, Venezuela, Camboja, Malásia e Tailândia, verificou o custo da dengue para pacientes atendidos ambulatorialmente e hospitalizados, sendo que a média de custos para aqueles atendidos ambulatorialmente ficou em US \$ 514, e o tempo perdido com a doença ficou em 14,8 dias. Já para aqueles que necessitaram de internação, a média de dias gastos para a recuperação ficou em 18,9 dias e o custo médio foi de US \$ 1.491 dólares, com um custo anual de US \$ 440 milhões de dólares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

2.16 Perspectivas

A melhora na Classificação de Risco dos casos graves, a simplificação e agilidade no diagnóstico, e o avanço tecnológico para o tratamento, fizeram com que as perspectivas de futuro da dengue se tornassem melhores, entretanto, a iminência do uso de uma vacina tetravalente nos próximos anos, mostra um futuro, ainda mais, promissor.

Um estudo realizado por Villar *et al.* (2015), com 20.869 crianças entre nove e 16 anos, em cinco países endêmicos da América Latina, incluindo o Brasil, mostrou a eficácia de uma Vacina Tetravalente de 60,8% em relação a dengue sintomática depois de um esquema de vacinação de três doses, além da eficácia de 80,3% contra a hospitalização e de 95,5% em relação a as formas mais graves da doença.

Apesar de todos esses avanços, a dengue continua sendo uma doença grave e de alta incidência no município de Campo Grande, com taxas ainda elevadas de complicações e óbitos, portanto, este trabalho vem ao encontro da necessidade de se obter conhecimentos acerca dos fatores que podem levar ao agravamento da doença, complementando conhecimentos já disponíveis e subsidiando ações eficazes. Esses fatores ainda são obscuros no curso da doença, sendo necessária a ampliação dos conhecimentos para que se possa oferecer atendimento de qualidade e diminuir o risco de complicações.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar, nos casos de dengue, as variáveis relacionadas ao agravamento da doença, durante a epidemia ocorrida no ano de 2013, em pacientes atendidos nos dois hospitais públicos de referência, em Campo Grande/MS.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas e epidemiológicas da clientela estudada;
- Descrever os aspectos clínicos dos casos de dengue durante a internação, por meio dos registros de prontuário, das avaliações clínicas e laboratoriais;
- Apontar o percurso dos estudados, desde a primeira procura por atendimento até a internação hospitalar;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo transversal analítico, em que foram investigados indivíduos com diagnóstico de dengue, com comprovação laboratorial ou clínico-epidemiológica, atendidos no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian (HRMS).

Esses hospitais públicos, eram considerados unidades terciárias de referência para atendimento e acompanhamento de indivíduos com doenças infectoparasitárias para o município de Campo Grande/MS e MS, no ano de 2013, justificando-se a escolha deste período por se tratar de uma das mais recentes e maiores epidemias de dengue no município estudado.

4.2 População de estudo

Casos de dengue, cujo atendimento ocorreu no HUMAP e HRMS, com notificação confirmada pela SESAU de Campo Grande/MS.

4.3 Critérios de inclusão

Casos com diagnóstico de Dengue, comprovados clínica ou laboratorialmente, e que após a reclassificação pela pesquisadora, segundo Protocolo da OMS de 2009, atenderam critérios para dengue com sinais de alarme (DCSA) e DG.

4.4 Critérios de exclusão

Casos cujos prontuários estavam incompletos (faltando informações clínicas e resultados de exames laboratoriais) ou que não estiveram disponíveis para consulta.

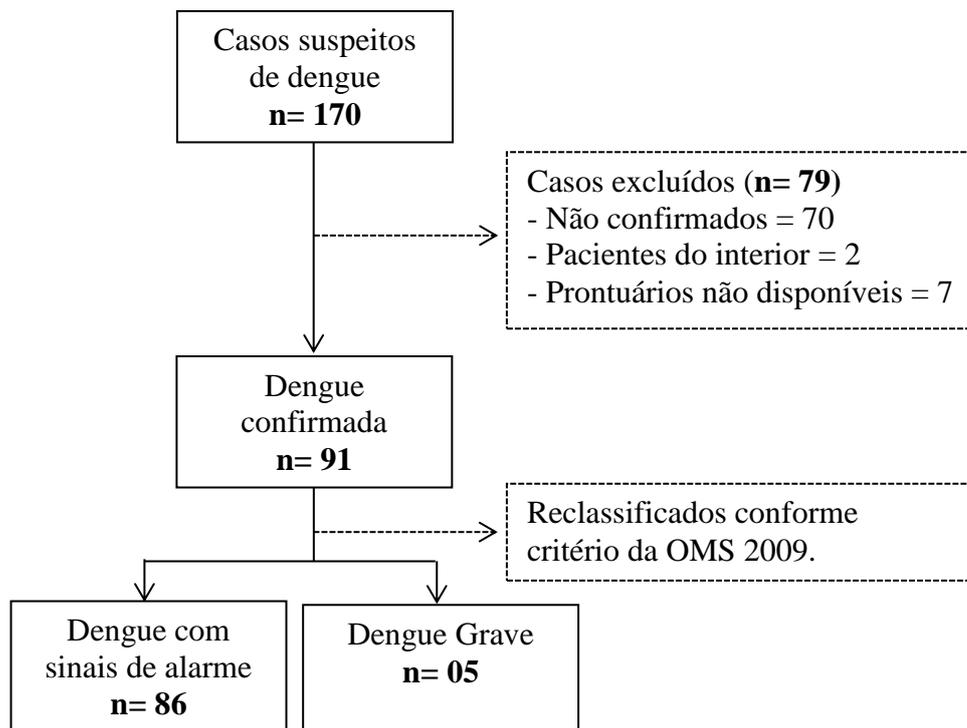
4.5 Fonte dos casos

Os potenciais casos (indivíduos com diagnóstico de Dengue) foram identificados no HUMAP e HRMS, em Campo Grande/MS, mediante rastreamento de casos por meio do Sistema

de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) na instituição estudada, com confirmação dos casos pela SESAU.

4.6 Atividades seguidas para cada caso

- Satisfazerem os critérios de inclusão definidos;
- Reclassificação dos casos segundo protocolo da OMS de 2009.



4.7 Fontes de informações

Para obtenção de informações foi utilizado o Prontuário Único do HUMAP e HRMS, dados do Serviço de Epidemiologia Hospitalar de cada instituição, SINAN e Serviço de Vigilância Epidemiológica da SESAU de Campo Grande/MS, através da relação dos casos confirmados da doença, e dados do prontuário eletrônico da Rede Municipal de Saúde Pública (RMS).

Um formulário (Apêndice A) foi utilizado para registrar as informações referentes aos casos e o percurso clínico de cada participante, desde o atendimento na atenção básica (UBS) e Unidades de Pronto Atendimento 24 horas (UPA) até a internação nos hospitais, bem como registro dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais, além do desfecho clínico.

4.8 Análise estatística

A avaliação da associação entre o tipo de dengue e as demais variáveis qualitativas utilizadas neste estudo, foi realizada por meio do teste do qui-quadrado. Já a comparação entre a DCSA e a DG, em relação às variáveis quantitativas, foi realizada por meio do Teste t-student. Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS, versão 22.0, considerando um nível de significância de 5%.

5 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Esta pesquisa segue a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Plenário do Conselho Nacional de Saúde, sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

O referido projeto cumpriu os trâmites legais dentro do HUMAP, HRMS e SESAU sendo aprovado em todas as instituições envolvidas na pesquisa. Após as devidas autorizações, foi postado na Plataforma Brasil e a coleta de dados teve início após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS, Parecer número 867.375/2014 (ANEXO D).

O formulário de coleta de dados (APÊNDICE A) foi submetido à um pré teste e, após a coleta, os dados foram armazenados em planilhas do programa Microsoft Office Excel® e apresentados através de tabelas e gráficos. O trabalho foi formatado segundo a norma 14724/2011 da Associação Brasileira de Normas Técnicas.

Foi utilizado e preenchido, em todas as instituições, o termo de compromisso para utilização de informações de prontuários (APÊNDICE B), respeitando-se os preceitos éticos e legais da pesquisa.

6 RESULTADOS

No período de estudo foram identificados 91 casos de dengue atendidos no HRMS e HUMAP, dois hospitais de referência para Doenças Infecciosas e Parasitárias no estado, sendo que destes 86 (94,5%) preencheram os critérios para DCSA e cinco (5,5%) para DG, conforme Protocolo da OMS de 2009.

Quanto às variáveis sociodemográficas e epidemiológicas (Tabela 3), dos 86 casos classificados como DCSA, 47 (54,7 %) tiveram confirmação clínico-epidemiológica e 39 (45,3%) receberam confirmação laboratorial. Mais da metade dos casos estudados pertenciam ao sexo feminino 55 (64,0%) e a idade variou entre 42,65 ($\pm 2,22$) anos. O atendimento de 28 casos (32,6%) deu-se no HRMS e 58 (67,4%) no HUMAP.

Em relação aos casos classificados como DG, dois destes (40,0%) tiveram confirmação clínico-epidemiológica e três (60,0%), laboratorial. Mais da metade dos casos atendidos eram do sexo feminino (60%) e a idade variou entre 60,40 ($\pm 6,98$) anos. O atendimento de três casos (60%) deu-se no HRMS e dois (40%) no HUMAP.

Tabela 3 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as variáveis sociodemográficas e epidemiológicas, Campo Grande, MS, 2013

Variáveis	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Local Atendimento¹					
HRMS	28	32,6	3	60,0	0,379
HUMAP	58	67,4	2	40,0	
Distrito sanitário					
Norte	7	8,1	2	40,0	0,079
Sul	46	53,5	1	20,0	
Oeste	7	8,1	1	20,0	
Leste	26	30,2	1	20,0	
Sexo					
Feminino	55	64,0	3	60,0	0,858
Masculino	31	36,0	2	40,0	
Idade	42,65 \pm 2,22		60,40 \pm 6,98		0,060
Confirmação					
Clínicoepidemiológico	47	54,7	2	40,0	0,523
Laboratorial	39	45,3	3	60,0	
SE² de notificação	10,37 \pm 0,92		6,80 \pm 1,16		0,356

¹HRMS = Hospital Regional Rosa Pedrossian; HUMAP = Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian

²SE = Semana Epidemiológica

O distrito sanitário com maior número de notificações foi o Distrito Sul, com 46 casos notificados (53,5%) e o maior número de notificações de DG foi realizada pelo Distrito Norte, com dois casos notificados (40%).

Em relação às variáveis clínicas (Tabela 4), 94,5% (n=86) dos casos atendidos foram classificados como DCSA. Destes 69 (80,2%) foram encaminhados da RMS pelas UPA, UBS e Centros Regionais de Saúde (CRS), seguindo o fluxo determinado pela mesma. Os demais buscaram espontaneamente o atendimento (15,21%) ou foram encaminhados de outra instituição de saúde (4,7%).

Os motivos da procura ou encaminhamento foram a piora clínica em 66 (76,7%) casos e piora laboratorial em 49 (57%). Destes, 70 (81,4%) necessitaram de internação hospitalar e 16 (18,6%) receberam atendimento em regime de Hospital Dia, no Pronto Atendimento Médico. A média de dias de hospitalização ficou em torno de 3,37 ($\pm 0,37$) dias.

O tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento foi de 2,42 ($\pm 0,30$) dias, e entre este e o encaminhamento/procura ao serviço de referência ficou entre 3,01 ($\pm 0,30$) dias.

Para os casos de DG, todos os pacientes atendidos foram encaminhados de outra unidade de saúde, sendo quatro (80,0%) da RMS (UPA, UBS e CRS) e um (20%) de outras instituições da cidade.

Os motivos do encaminhamento foram: Piora clínica em um (20%) dos casos e em quatro (80%) o encaminhamento deu-se por piora clínico-laboratorial. O tempo médio de hospitalização ficou em torno de 4,60 ($\pm 1,47$) dias.

O tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento foi de 1,60 ($\pm 0,68$) dias, e entre este e o encaminhamento à unidade de referência ficou entre 3,60 ($\pm 1,17$) dias.

A prova do laço foi realizada em 23 casos (26,8%) de DCSA, tendo resultado positivo em 14 (61%) desse total. Dos casos não realizados 63 (73,3%), 32 (51%) não estavam indicados. Nos casos de DG a prova do laço foi realizada em dois casos (40%), tendo resultado positivo em todos eles, nos três (60%) casos em que não foi realizado, um (33,3%) não estava indicado.

Já as comorbidades estavam presentes em 49 pacientes dos casos com DCSA (57%) e em todos os de DG.

Quanto ao desfecho que, nesta pesquisa, foi considerado uma variável relevante, com $p < 0,001$. Do total, 82 (95,3%) casos foram classificados como DCSA e dois (40%) classificados como DG receberam alta hospitalar após melhora clínica e laboratorial.

Tabela 4 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as variáveis clínicas, Campo Grande, MS, 2013

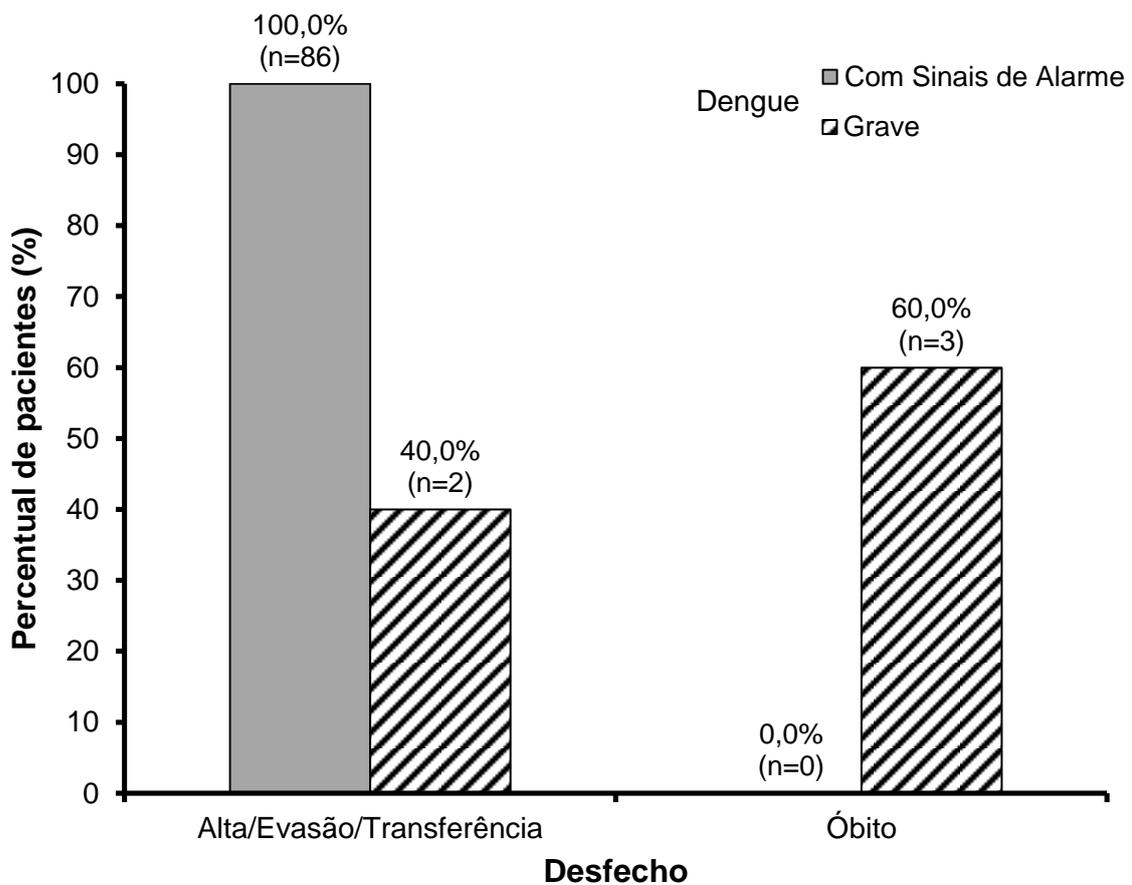
Variáveis clínicas	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Delta de tempo para atendimento	2,42±0,30		1,60±0,68		0,516
Delta de tempo de encaminhamento	3,01±0,30		3,60±1,17		0,650
Internação					
Não	16	18,6	1	20,0	0,938
Sim	70	81,4	4	80,0	
Dias de hospitalização	3,37±0,37		4,60±1,47		0,435
Encaminhamento					
Não	13	15,1	0	0,0	0,348
Sim	73	84,9	5	100,0	
Local de origem					
UPA/CRS/UBS ¹	69	80,2	4	80,0	0,249
Demanda espontânea	13	15,1	0	0,0	
Outra instituição	4	4,7	1	20,0	
Motivo do encaminhamento					
Piora clínica	37	43,0	1	20,0	0,103
Piora laboratorial	20	23,3	0	0,0	
Piora clínica e laboratorial	29	33,7	4	80,0	
Desfecho					
Alta Hospitalar	82	95,3	2	40,0	<0,001
Evasão	2	2,3	0	0,0	
Óbito	0	0,0	3	60,0	
Transferência para outro hospital	2	2,3	0	0,0	
Prova do laço					
Realizada	n=23		n=2		0,495
Positiva	14	60,8	2	100,0	
Negativa	9	39,2	0	0,0	
Não Realizada	n=63		n=3		
Ignorada	32	50,8	2	66,7	
Não Indicada	31	49,2	1	33,3	
Comorbidades					
Não	37	43,0	0	0,0	0,056
Sim	49	57,0	5	100,0	

¹UPA = Unidade de Pronto Atendimento; CRS = Centro Regional de Saúde; UBS = Unidade Básica de Saúde

Dois dos casos de DCSA evadiram-se da unidade hospitalar sem liberação médica, sendo um do HUMAP e um do HRMS, e outros dois foram transferidos para outra instituição (Hospital São Julião), que foi pactuada pela Prefeitura Municipal, como leitos de apoio. Destas transferências, uma foi realizada pelo HUMAP e outra pelo HRMS. Ocorreram três óbitos (60%) dos casos de DG (Figura 1).

A Figura 1 mostra o percentual de casos de acordo com o desfecho dos mesmos, onde 100% dos casos de DCSA deixaram o hospital enquanto mais da metade dos casos de DG evoluíram para óbito.

Figura 1 - Percentual de pacientes com dengue com sinais de alarme ou dengue grave segundo o desfecho, Campo Grande, MS, 2013



Quanto aos sinais e sintomas clínico-laboratoriais (Tabela 5), os predominantes e que se apresentaram em mais de 50% dos casos de DCSA foram: febre 72 (84,7%), mialgia 67 (77,9%), cefaléia 54 (62,8%), dor abdominal 54 (62,8%), náuseas e vômitos persistentes 45 (52,3%) e a presença de algum tipo de sangramento 43 (50%).

Para os casos de DG foram: a febre e a mialgia, presentes em cinco (100%) destes, dor abdominal persistente em quatro (80%) e os sangramentos presentes em três (60%).

Já as variáveis relevantes foram a diarreia, com 23 (26,7%) e quatro (80%) dos casos com DCSA e DG com $p=0,001$, e os sinais de choque apresentados por 12 (14%) e cinco (100%) casos com DCSA e DG, respectivamente, com $p<0,001$.

Tabela 5 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e os sinais e sintomas clínicos apresentados pelos pacientes, Campo Grande, MS, 2013

Sinais e sintomas clínicos	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Febre	72	84,7	2	100,0	0,771
Mialgia	67	77,9	5	100,0	0,237
Cefaléia	54	62,8	1	20,0	0,057
Dor Abdominal	54	62,8	4	80,0	0,436
Manifestações Hemorrágicas	43	50,0	3	60,0	0,664
Dor Retrocular	28	32,6	0	0,0	0,125
Fadiga	25	29,1	2	40,0	0,603
Artralgia	25	29,1	1	20,0	0,663
Diarréia	23	26,7	4	80,0	0,011
Hiporexia	22	25,6	1	20,0	0,780
Tontura	20	23,3	3	60,0	0,066
Rush cutâneo	16	18,6	0	0,0	0,288
Dispnéia	13	15,1	2	40,0	0,145
Sinais Choque	1	14,0	5	100,0	<0,001
Tosse	9	10,5	0	0,0	0,446
Calafrios	6	7,0	0	0,0	0,541
Dor torácica	4	4,7	0	0,0	0,622
Plegia Súbita dos MMSS e MMII	1	1,2	0	0,0	0,808

Em relação às variáveis clínicas de choque apresentadas pelos casos estudados (Tabela 6), as que se apresentaram com maior frequência foram a hipotensão arterial com cinco (5,8%) e cinco (100%) e a pele fria com cinco (5,8%) e um (20%) para a DCSA e DG, respectivamente, com $p= 0,005$. Não houve diferença significativa entre os casos de DCSA e DG, em relação às variáveis, palidez cutânea e sudorese.

Já os mais relevantes foram a taquicardia com três (3,5%) e três (60%), taquipnéia com dois (2,3%) e quatro (80%), e as alterações do nível de consciência com a confusão mental e agitação presentes em um (1,2%) e dois (40%) dos pacientes com DCSA e DG, respectivamente, e o coma presente em dois (40%) dos casos de DG.

Tabela 6 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as variáveis clínicas de choque apresentadas pelos pacientes, Campo Grande, MS, 2013

Variáveis clínicas de choque	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Hipotensão	5	5,8	5	100,0	<0,001
Pele fria	5	5,8	1	20,0	0,005
Palidez Cutânea	3	3,5	0	0,0	0,671
Sudorese	3	3,5	0	0,0	0,671
Taquicardia	3	3,5	3	60,0	<0,001
Taquipnéia	2	2,3	4	80,0	<0,001
Confusão Mental	1	1,2	2	40,0	<0,001
Agitação	1	1,2	2	40,0	<0,001
Coma	0	0,0	2	40,0	<0,001

As manifestações hemorrágicas apresentadas pelos casos estudados foram, em maior número (Tabela 7) para os casos de DCSA: as petéquias com 25 (29,1%), a gengivorragia nove (10,5%), a metrorragia cinco (5,8%) e hematúria e epistaxe com quatro (4,7%).

Tabela 7 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as manifestações hemorrágicas, Campo Grande, MS, 2013

Manifestações Hemorrágicas	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Petéquias	25	29,1	3	60,0	0,145
Gengivorragia	9	10,5	1	20,0	0,508
Metrorragia	5	5,8	0	0,0	0,579
Equimose	4	4,7	2	40,0	0,002
Hematúria	4	4,7	1	20,0	0,143
Epistaxe	4	4,7	0	0,0	0,622
Melena	3	3,5	0	0,0	0,671
Sangramento na conjuntiva	3	3,5	0	0,0	0,671
Hematêmese	2	2,3	0	0,0	0,730
Hemotórax	0	0,0	1	20,0	<0,001

Já para os casos de DG, os mais frequentes foram as petéquias com três (60%) casos, a hematúria e o sangramento gengival com um caso (20%). Os mais relevantes foram a equimose com dois casos (40%) com $p=0,002$ e o hemotórax com um (20%) e $p<0,001$.

Quanto as comorbidades (Tabela 08), as mais frequentes para os casos de DCSA foram: HAS, em 23 (26,7%), cardiopatias com nove (10,5%), obesidade em oito (9,3%), a presença de infecção anterior por dengue com sete (8,1%), tabagismo com seis (7%) e DM com cinco (5,8%).

Tabela 8 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as comorbidades associadas, Campo Grande, MS, 2013

Comorbidades	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Hipertensão Arterial Sistêmica	23	26,7	3	60,0	0,110
Cardiopatias	9	10,5	2	40,0	0,049
Obesidade	8	9,3	1	20,0	0,436
Dengue Anterior	7	8,1	0	0,0	0,507
Tabagismo	6	7,0	0	0,0	0,541
Diabetes	5	5,8	3	60,0	0,005
Anemia Ferropriva	4	4,7	0	0,0	0,622
Hipotireoidismo	3	3,5	0	0,0	0,671
Doença Psiquiátrica	3	3,5	0	0,0	0,671
Etilismo	2	2,3	0	0,0	0,730
Infecção pelo Vírus HIV	2	2,3	0	0,0	0,730
Insuficiência Vascular Periférica	2	2,3	0	0,0	0,730
Infecções durante tratamento	2	2,3	0	0,0	0,730
Febre Reumática	1	1,2	0	0,0	0,808
Púrpura Trombocitopênica	1	1,2	0	0,0	0,808
Histoplasmose	1	1,2	0	0,0	0,808
Esclerodermia	1	1,2	0	0,0	0,808
Anemia Falciforme	1	1,2	0	0,0	0,808
Hepatite B	1	1,2	0	0,0	0,808
Lúpus Eritematoso Sistêmico	0	0,0	1	20,0	<0,001

Para os casos de DG, as comorbidades mais frequentes foram a HAS com três (60%) e DM com três (60%), a cardiopatia com dois (40%) e a obesidade e Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) com um caso cada (20%).

As mais relevantes para este estudo foram a cardiopatia ($p=0,049$), DM com $p=0,005$ e o LES com $p<0,001$.

Dos casos com DCSA, nove (10,5%) apresentavam até três comorbidades associadas e 19 (23%) apresentavam duas associações. Já os casos de DG, dois (40%) casos apresentavam três comorbidades associadas e um (20%) apresentava uma associação.

Entre os Sinais de Alarme (Tabela 09), estavam presentes em maior número para os casos de DCSA: náuseas/vômitos e a dor abdominal persistente com 45 (52,3%) e 42 (48,8%), respectivamente, hemoconcentração 25 (30,1%), a queda abrupta das plaquetas (<20.000) com 11 (12,8%) e o desconforto respiratório em 9 (10,5) casos.

Tabela 9 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e os Sinais de Alarme¹, Campo Grande, MS, 2013

Sinais de Alarme	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Náusea/Vômitos Persistentes	45	52,3	1	20,0	0,160
Dor Abdominal Intensa	42	48,8	4	80,0	0,627
Hematócrito Aumentado	25	30,1	1	20,0	0,630
Hepatomegalia	20	23,3	3	60,0	0,066
Queda Abrupta das Plaquetas	11	12,8	3	60,0	0,004
Desconforto Respiratório	9	10,5	3	60,0	0,001
Lipotímia	3	3,5	0	0,0	0,671
Diminuição da Diurese	3	3,5	1	20,0	0,080
Hipotermia	0	0,0	2	40,0	<0,001
Confusão Mental	1	1,2	2	40,0	<0,001
Agitação	1	1,2	2	40,0	<0,001
Hematócrito	39,57±0,65		34,44±2,52		0,062

¹ Segundo o Ministério da Saúde (2013)

Para os casos de DG, os mais frequentes foram: a dor abdominal intensa e persistente com quatro casos (80%), desconforto respiratório e queda abrupta das plaquetas e hepatomegalia com três (60%) dos casos, a hipotermia, confusão mental e agitação em dois (40%) dos casos e a

hemoconcentração e diminuição da diurese em um dos casos (20%). Apenas um dos casos apresentou um único sinal de alarme, sendo que os demais apresentaram dois ou mais sinais associados.

Já as variáveis relevantes foram o desconforto respiratório ($p=0,001$), hipotermia, confusão mental e a agitação psicomotora ($p<0,001$) e a queda abrupta das plaquetas com valores menor ou igual a $20.000/\text{mm}^3$ ($p=0,004$).

As alterações hepáticas, com elevação dos marcadores Gama Glutamil Transferase (GGT), Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT), também, estiveram presentes nos casos estudados (Tabela 10). A GGT apresentou elevação em 46 casos de DCSA (70,8%) e em todos os de DG em que ela foi mensurada. A ALT em 37 casos de DCSA (60,7%) e quatro de DG (80%), a AST em 46 de DCSA (70,8%) e em todos os de DG.

Tabela 10 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as alterações das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT*), Campo Grande, MS, 2013

Enzimas Hepáticas	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme		Grave		
	n	%	n	%	
AST¹	185,43±52,61		2335,20±2184,19		0,381
AST	(n=65)		(n=5)		
Normal	19	29,2	0	0,0	0,157
Alterado	46	70,8	5	100,0	
ALT¹	120,38±16,46		1008,92±944,44		0,400
ALT	(n=61)		(n=5)		
Normal	24	39,3	1	20,0	0,391
Alterado	37	60,7	4	80,0	
GGT¹	229,16±54,74		177,33±61,73		0,774
GGT	(n=32)		(n=3)		
Normal	9	28,1	0	0,0	0,287
Alterado	23	71,9	3	100,0	

¹ AST = Aspartato Aminotrasferase; ALT = Alanina Aminotransferaswe; GGT = Gama Glutamiltransferase

A Tabela 11 apresenta a distribuição dos casos de dengue e a alteração da albumina sérica e os tipos de extravasamento plasmático.

A hipoalbuminemia esteve presente em 16 (40%) dos casos com DCSA e quatro (100%) dos DG (n=4) com $p=0,022$.

Dentre os tipos de extravasamento plasmático apresentados pelos casos estudados estavam a ascite em sete (8,1%) dos DCSA e um (20%) de DG, o edema com dois (2,3%) de DCSA. Já as variáveis significativas foram: derrame pleural e pericárdico ($p=0,005$) e o edema dos membros inferiores ($p=0,031$)

Tabela 11 - Distribuição dos casos segundo o tipo de dengue e as variáveis alteração de albumina sérica e tipos de extravasamento plasmático, Campo Grande, MS, 2013

Variáveis	Dengue				Valor de p
	Com Sinais de Alarme (n=86)		Grave (n=05)		
	n	%	n	%	
Albumina	3,49±0,09		2,48±0,26		0,001
Hipoalbuminemia	(n=40)		(n=4)		
	16	40,0	4	100,0a	0,022
Ascite	7	8,1	1	20,0	0,363
Derrame Pleural	5	5,8	2	40,0	0,005
Edema	2	2,3	0	0,0	0,730
Edema de MMII	2	2,3	1	20,0	0,031
Derrame do Pericárdio	1	1,2	1	20,0	0,005

7 DISCUSSÃO

Do total de casos suspeitos de dengue atendidos nos dois hospitais de referência, 91 apresentaram confirmação clínico-laboratorial, sendo que 86 (94,5%) preencheram critérios para DCSA e cinco (5,5%) para DG.

Quanto a distribuição dos casos de dengue e as variáveis epidemiológicas e sociodemográficas, houve predominância do sexo feminino, em ambos os tipos de dengue, seguindo a tendência dos 10 últimos anos, conforme demonstrado por Siqueira Júnior *et al.* (2011), para quem, de 2002 a 2010, o sexo feminino vem totalizando mais da metade dos casos notificados.

Estes resultados corroboram com os encontrados por Quintanilha *et al.* (2014), que encontrou em uma epidemia de dengue um total de 52,6% de casos do sexo feminino, sendo que nessa clientela o sexo feminino foi predominante, também, nos casos mais graves da doença, com 52,6% dos casos de DCC e 54,4 dos casos de FHD e SCD. Confirmando estes resultados, Fantinati *et al.* (2013) em um estudo realizado em Goiânia, capital de estado da mesma região geográfica que MS, que em 52,7% dos casos, os mais acometidos foram as mulheres.

Um estudo realizado por Guollo *et al.* (2015), apontou a possibilidade de associação entre a alta taxa de casos entre mulheres, provavelmente, por sua maior permanência no domicílio e pela característica urbana do vetor.

A faixa etária predominante para os casos de DCSA foi de $42,65 \pm 2,22$ anos e $60,40 (\pm 6,98)$ anos para os casos de DG.

Mais de 50% dos casos de DCSA tiveram confirmação clínico-epidemiológica, diferente dos casos de DG onde a confirmação laboratorial foi realizada em 60% dos casos. Esse total de confirmações laboratoriais para os casos de DCSA esta acima do estipulado para o Ministério da Saúde do Brasil que, para período epidêmico, admite a confirmação clínico-epidemiológica da doença para cerca de 10% casos de dengue. Entretanto, vem a contrariar este mesmo protocolo para os casos graves da doença, de grupos de risco ou situações especiais, que devem, em sua totalidade, receber confirmação laboratorial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A média de dias de hospitalização ficou em torno de $3,37 (\pm 0,37)$ dias para os casos de DCSA e $4,60 (\pm 1,47)$ dias para os de DG. Quanto ao percurso dos casos, mais de 80% de ambas as classificações de dengue estudadas foram encaminhadas da RMS (UPA, UBS e CRS).

Neste estudo, o maior número de atendimentos vindos da RMS pode ser resultado da organização dos serviços de saúde em redes de atenção, cujo atendimento vai desde à atenção básica até as redes de urgência e emergência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

A Rede de Atenção Básica tem como uma de suas diretrizes e fundamentos, possibilitar o acesso universal e contínuo aos serviços de saúde, que sejam de qualidade e resolutivos sendo, por princípio, caracterizados como porta de entrada aberta e preferencial da rede de atenção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Segundo a Política Nacional de Atenção às Urgências, os diferentes níveis de atenção (Unidades Básicas de Saúde, Estratégia de Saúde da Família, Centros Regionais de Saúde, Unidades de Pronto Atendimento e outros) devem estar articulados e organizados entre si, para que se relacionem de forma complementar por meio da referência e contra referência, acolhendo adequadamente a população e se responsabilizando pelo encaminhamento desta quando a unidade não dispor de recursos necessários para o atendimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

As Diretrizes Nacionais para Prevenção e Controle das Epidemias de Dengue (2009) contextualiza essa organização. Com a implementação do acolhimento com classificação de risco, o tempo de espera por atendimento dos casos de maior gravidade diminuiu. E a organização das redes de assistência, desde à atenção básica e estratégia da saúde da família até a atenção terciária, otimizaram o fluxo de pacientes na RMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O maior percentual de casos vindo da RMS vem a refletir o bom funcionamento dessa rede de atenção no contexto do atendimento ao paciente com suspeita de dengue em Campo Grande/MS durante a epidemia de 2013.

A distribuição espacial dos casos de dengue referenciados à atenção terciária, por bairro de residência, mostra a distribuição dos mesmos em todos os quatro distritos sanitários, indicando grande dispersão da infecção no período epidêmico, tendo destaque pelo maior número de notificações o Distrito Sul e o Leste, já o com maior número de notificações de casos graves da doença foi o Norte.

Já as Semanas Epidemiológicas de notificação dos casos de 2013 tiveram sua média entre a Semana Nove e 11 para de DCSA e, cinco e oito para os de DG. Ambas as semanas, pelo Calendário Epidemiológico Nacional de 2013, estão localizadas entre os meses de fevereiro e março, considerados, ainda, com grande incidência de chuvas e altas temperaturas em Campo Grande, propício a reprodução do vetor.

Corroborando com estes achados o Levantamento Rápido de Índice para *Aedes Aegypti* do município de Campo Grande – MS, para o ano de 2013 ficou em 2,1 considerado como alerta para a infestação do AE na capital (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b).

Um estudo realizado por Fernandes *et al.* (2012), no município de Tangará da Serra, estado de Mato Grosso, relatou um elevado número de casos de dengue nos períodos de altas umidade e temperaturas, pois houve um aumento exponencial no número de notificações no final do período chuvoso, corroborando com os dados desta pesquisa.

Com relação às variáveis clínicas, não houve diferença significativa no tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento, e entre este e o encaminhamento à unidade de referência. Um estudo realizado por Gibson *et al.* (2013) mostrou resultados semelhantes, e este achado nos leva a crer que o diagnóstico acertado em tempo hábil e a agilidade no encaminhamento pela atenção primária e secundária reduziu a probabilidade de um prognóstico negativo.

A Prova do Laço não foi realizada em 60% dos casos de DG. Quanto ao total destes casos 60% apresentaram algum tipo de sangramento (Tabela 05), situação em que, segundo o Ministério da Saúde (2013) não seria obrigatória a realização desta. Com relação a não realização da Prova do Laço, esta não estaria indicada em um (33,3%) dos casos e foi ignorada em dois (66,7%) destes. Já para os casos de DCSA, em 63 casos (73,3%) não foi realizada, sendo que em 31 (49,2%) casos não estaria indicada e em 32 (50,8%) foi ignorada.

Ambas as situações estão em desconformidade com o preconizado pelo Ministério da Saúde que determina que, em todos os pacientes com suspeita de dengue e que não tenham sangramentos espontâneos, seja realizada a Prova do Laço de forma obrigatória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A omissão da Prova do Laço tem um impacto negativo na detecção dos casos graves de dengue, uma vez que esta pode ser um dos primeiros sinais de manifestação hemorrágica induzida.

Um estudo realizado por Falconar e Romero-Vivas (2012) no Distrito de Barranquilla na Costa do Caribe, com 100 pacientes suspeitos de dengue. Foram confirmados 33 casos, encontrou uma relação significativa entre a Prova do Laço e a gravidade da dengue, onde 100% dos pacientes com quadro mais grave da doença apresentaram Prova do Laço positiva e 28,6% dos casos não graves apresentaram positividade, com $p < 0,001$. Estes dados reforçam a necessidade da realização deste procedimento, de fácil acesso e baixo custo, para auxílio diagnóstico e manejo dos casos.

Com relação ao desfecho, três (60%) dos casos de DG evoluíram para óbito, sendo que os demais receberam alta hospitalar após melhora clínica.

Um estudo realizado por Cunha e Bohland (2012) no município de Aracaju estado de Sergipe, com 10.165 casos confirmados de dengue, mostrou que dos 18 óbitos ocorridos todos foram classificados como as formas mais graves da doença, vindo a confirmar a importante letalidade destes casos.

Uma avaliação dos óbitos por dengue atendidos no Centro Médico Universitário da Malaya, entre os anos de 2006 e 2007, apontou que uma grande parcela dos pacientes que evoluíram para óbito apresentaram algum tipo de Sinal de Alarme para o agravamento da dengue anterior a ele. Estes sinais, juntamente, com a presença de comorbidades podem ter sido os fatores que contribuíram para o agravamento do quadro (SAN *et al.*, 2013).

Quanto as variáveis clínico-epidemiológicas apresentadas pelos casos, as manifestações clínicas de maior frequência para os casos de DCSA foram febre, mialgia, cefaléia, dor abdominal persistente e náusea/vômitos e para os casos de DG foram mialgia, dor abdominal, manifestações hemorrágicas e tontura, e as mais relevantes foram: diarreia, sinais de choque e edema de membros inferiores.

Resultado semelhante foi apontado por Cavalcanti *et al.* (2015), que obteve como manifestações clínicas mais comuns, entre outras: febre (87%), vômito (80%), dor abdominal persistente (75,6%) e cefaléia (74,1).

Dentre as mais relevantes, estavam presentes a diarreia ($p=0,011$) e os sinais de choque ($p<0,001$).

Almas, Parkash e Akther (2010) em um estudo realizado no centro médico terciário do Hospital Universitário Aga Khan no Paquistão, com 699 pacientes, relataram o choque como um importante fator de gravidade e mortalidade da dengue, com ou sem associação a sangramentos.

A diarreia, presente em 27,6% dos casos de DCSA e 80% dos casos graves deste estudo, foi encontrada em 20,7% dos casos estudados por Hammod *et al.* (2005). Já Saqib *et al.* (2014) encontraram a diarreia, juntamente, com vômitos persistentes, quatro dias antes do óbito dos pacientes com dengue o que pode vir a demonstrar a importância deste sinal na evolução da gravidade da doença.

Corroborando com este estudo Sirivichayakul *et al.* (2012) em um estudo de coorte prospectivo, realizado na província de Ratchaburi, na Tailândia, concluíram que os pacientes que desenvolveram as formas mais graves da doença apresentaram maior prevalência de diarreia ($p<0,001$), além de náusea e vômito, dor abdominal persistente, erupções cutâneas, petéquias, hepatomegalia e plaquetopenia.

Quanto aos sinais de choque apresentados pelos casos, os mais frequentes e relevantes foram: a hipotensão ($p < 0,001$), pele fria ($p = 0,005$), taquicardia ($p < 0,001$) e taquipnéia ($p < 0,001$), confusão mental ($p < 0,001$), agitação ($p < 0,001$) e coma ($p < 0,001$).

A hipotensão arterial, uma das variáveis indicativas de instabilidade hemodinâmica, foi encontrada em 100% dos casos de DG e 5,8% dos casos de DCSA. Um estudo realizado por Chatterjee *et al.* (2014) no Departamento Médico da Faculdade de Medicina Nilratan Sircar, no estado de Bengala Ocidental na Índia, obteve um total de 11,5% dos 180 pacientes estudados, com quadro de hipotensão arterial. Já um estudo realizado por Vita *et al.* (2009), na cidade do Rio de Janeiro em 2007, encontrou a hipotensão arterial em 63,7% dos casos que evoluíram para óbito.

A taquipnéia, presente em 60% dos casos graves deste estudo, foi relatada por Shah *et al.* (2013), como fator de mau prognóstico para óbito, em um estudo clínico observacional realizado em uma unidade de cuidados intensivos pediátrico e na enfermaria de um hospital terciário em Dhule, na Índia, com 90 crianças com diagnóstico confirmado de dengue. Do total da amostra, 78 evoluíram com as formas mais graves da doença. Do total de casos de FHD ($n = 44$), 14 (31,82%) apresentaram taquipnéia e 28 (82,35%) dos casos de SCD ($n = 34$) apresentaram essa clínica. Tais variáveis foram consideradas pelos autores como marcadores preditivos de gravidade e devem ser investigados no curso da doença.

A taquipnéia neste estudo, pode estar associada ao derrame pleural ou hemotórax, ou mesmo à hipoperfusão tecidual levando à uma hiperventilação compensatória à diminuição de oxigênio ou ao excesso de gás carbônico e ácido láctico (lactato) decorrente do quadro de choque prolongado.

Um estudo realizado por Agudelo *et al.* (2015) com 350 registros clínicos de pacientes com diagnóstico confirmado de dengue, destes 128 apresentaram extravasamento plasmático, sendo observado maior frequência de hipotensão arterial, choque e taquicardia, com diferenças significativas para choque ($p = 0,033$) e taquicardia ($p = 0,021$)

Fajardo-Dolci *et al.* (2012), realizaram um estudo descritivo e retrospectivo com 104 prontuários de óbitos por dengue recebidos pela Comissão Nacional de Arbitragem Médica do México, do início de 2009 até março de 2010. Mais da metade destes apresentaram quadro de choque. Entre os sinais de choque, os mais comuns foram: a taquicardia com 81 (77%) casos, palidez com 73 (70,2%), alterações do nível de consciência com 72 (69,2%) casos, falha circulatória com 70 (67,3%) casos e pulso rápido e fraco com 64 casos (61,5%). Os demais sinais apresentados foram: pele fria com 50 (48,1%) casos, hipotensão arterial < 60 mmHg e diminuição da pressão de pulso com 37 (35,6%) casos cada. Dos 104 pacientes, 84 (80,1%)

apresentaram colapso sistêmico antes da evolução para óbito, sendo os sinais de choque considerados premonitórios para o agravamento do quadro de dengue.

Com relação aos sinais neurológicos, dados relevantes encontrados neste estudo (confusão mental, agitação e coma), uma metanálise com 15 estudos realizada por Huy et al. (2013) encontrou uma forte associação entre os sintomas neurológicos e a forma mais grave da dengue.

Com relação aos tipos de sangramentos encontrados nos casos de DCSA e DG, os mais frequentes foram as petéquias e o sangramento gengival. Os sangramentos considerados relevantes para este estudo foram a equimose e o hemotórax.

Saqib *et al.* (2014) encontraram em sua população de estudo, 50% de casos de sangramento externo sendo os mais comuns, dentre outros, as petéquias e o sangramento gengival, corroborando com os dados obtidos nesta pesquisa.

Em relação aos achados relevantes da pesquisa, o sangramento pulmonar maciço, embora menos frequente, pode estar presente nos casos mais graves da doença. Neste estudo o hemotórax apresentou-se em 20% dos casos de DG com $p < 0,001$. Corroborando com a gravidade deste achado, Sharma *et al.* publicaram em 2007, um relato de caso de um jovem de 30 anos que desenvolveu hemorragia pulmonar, evoluindo com piora do quadro clínico e necessidade de hemotransfusão.

O aparecimento de manifestações cutâneas é comum nesta infecção viral e, algumas, podem ser indicativo de evolução da doença para formas mais graves e sinalizar possíveis sangramentos maiores. Neste estudo, a equimose apresentou-se como um dado relevante e esteve presente em 40% dos casos de DG com $p = 0,002$. Dados semelhantes foram encontrados por Humayoun *et al.* (2010) onde as manifestações hemorrágicas cutâneas estiveram presentes em 64,5% dos 110 pacientes estudados e destas manifestações 51,8% sob a forma de equimose. Do total de pacientes do estudo, mais da metade evoluiu com a forma hemorrágica da doença. Este dado, ao ser comparado pelo autor com dados dos anos anteriores demonstrou uma mudança de comportamento da doença e a sensível evolução para quadros mais graves.

É inquestionável a importância da investigação das comorbidades durante o diagnóstico de dengue, uma vez que estas impactam no prognóstico e curso da doença.

Com relação à presença de comorbidades, a mais frequente, porém sem associação significativa, foi a HAS. Já as cardiopatias, DM e a presença de LES apresentaram forte associação com a dengue grave.

O DM esteve presente em cinco (5,8%) dos casos de DCSA e dois (40%) de DG, com $p = 0,005$. Vários estudos têm relatado uma forte associação entre as comorbidades e o aumento

de complicações e óbitos em pacientes com dengue, como o estudo realizado por Saqib et al (2014) com 556 casos de dengue em dois hospitais terciários. Dos 40 óbitos, 58% apresentavam algum tipo de comorbidade associada à doença, sendo as mais frequentes a HAS isolada ou associada a outra comorbidade e o DM.

Este resultado é compatível com um estudo realizado por Figueiredo *et al.* (2010) em duas capitais litorâneas brasileiras, Salvador no estado da Bahia e Fortaleza no Ceará. Os autores demonstraram a presença de DM como risco de evolução da dengue para formas mais graves da doença.

Quanto às cardiopatias, foi encontrada em nove (10,5%) dos casos de DCSA e dois (40%) de DG, com $p=0,049$.

Um estudo multicêntrico realizado em Singapura identificou 28 casos fatais de FHD e 80 casos não fatais. Dentre as comorbidades apresentadas pelos pacientes, os problemas cardiovasculares foram relatados em sete (8,8%) dos casos fatais e 10 (47,6%) dos casos não fatais com $p=0,003$. Os autores concluíram com o estudo que os casos fatais estavam significativamente associados a existência destas (THEIN *et al.*, 2013).

Outra comorbidade com significativa relevância neste trabalho é a doença autoimune LES, presente em um caso de DG (20%), com $p<0,001$.

Para Amâncio *et al.* (2014), a associação entre um sorotipo emergente da dengue (DENV4) e uma população mais suscetível às infecções contribuiu para uma epidemia mais grave no estado de Minas Gerais nos anos de 2012 e 2013. No estudo em questão, o LES estava presente em três (3,1%) dos casos que evoluíram para óbito.

Um estudo realizado por Verdolin *et al.* (2014), apontou a associação entre dengue e LES e a ocorrência de complicações como a rabdomiólise. Rajadhyaksha e Merha (2012), apresentaram um caso de dengue associado à LES como comorbidade e que evoluiu com complicação e agravamento da doença, desenvolvendo a nefrite lúpica.

Na tentativa de elucidar estas complicações, os autores levantaram a hipótese do vírus da dengue provocar uma resposta imune disfuncional, que resultaria no desenvolvimento de autoimunidade e, por consequência, na evolução de complicações.

Durante a epidemia de 2013, estava vigente a 4ª edição do Manual de Condutas Clínicas do Ministério da Saúde, onde estão elencados os Sinais de Alarme para determinação precoce dos casos de agravamento da dengue. Dentre eles estão: a queda abrupta das plaquetas (<20.000), a dor abdominal persistente, a hemoconcentração, o desconforto respiratório, vômitos persistentes, hipotensão postural, hepatomegalia dolorosa, sangramento de mucosas ou sangramentos importantes, sonolência ou irritabilidade, diminuição da diurese e hipotermia.

Com relação a estes Sinais de Alarme, os mais comuns encontrados neste estudo, foram a queda abrupta das plaquetas, a dor abdominal intensa e persistente, e a hemoconcentração, e os mais relevantes foram o desconforto respiratório, a hipotermia, e as manifestações neurológicas confusão e agitação psicomotora.

A trombocitopenia foi encontrada como um marcador de severidade da dengue em um estudo realizado por Lora *et al.* (2014) no *Robert Children Hospital*, em São Domingo na República Dominicana, com 796 casos confirmados de dengue onde destes, 288 foram classificados como dengue, 290 como DCSA e 207 como DG. Foi utilizada, como base limítrofe para a estatística, a contagem de plaquetas de 30.000/mm³. Entretanto, ocorreu associação significativa com a doença grave e a mortalidade, mesmo próximo a 58.000/mm³.

Corroborando os autores, Lee e Liu (2015) realizaram um estudo no *Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital* em Taiwan, com 1063 pacientes. Destes, 1008 foram classificados como dengue não grave e 55 como DG e 23 evoluíram com choque. Os autores encontraram, também, associação significativa entre a plaquetopenia grave e o agravamento da doença, utilizando uma contagem de células de 50.000/mm³.

Um estudo retrospectivo em Puerto Rico identificou a dor abdominal, vômitos persistentes, mudança brusca de temperatura e alteração do nível de consciência como principais Sinais de Alarme (RIGAU-PEREZ e LAUFER, 2006). Da mesma forma, um estudo realizado por Ong *et al.* (2006) em Singapura, encontrou a dor abdominal, náuseas e vômitos persistentes presentes em metade dos óbitos por dengue.

Juneja *et al.* (2011) realizaram um estudo com 198 pacientes, onde 186 sobreviveram e 15 evoluíram para óbito. Do total, 26 (13,1%) apresentaram quadro de insuficiência respiratória, sendo que do somatório de óbitos (15), 11 (91,7%) apresentaram o quadro agudo de desconforto respiratório, resultado significativo à pesquisa com $p < 0,005$. Quanto à alteração do sensorio, do total de pacientes, cinco (2,5%) apresentaram esse quadro, e do total de óbitos quatro (33,3%) apresentaram algum tipo de alteração do nível de consciência ($p < 0,005$). Os autores puderam perceber a relação significativa entre estas alterações e o mau prognóstico e piora do quadro.

Com relação à hipotermia, Lee, Liu e Yang (2012) em um estudo retrospectivo realizado com 390 pacientes com diagnóstico de dengue encontraram que, dos 10 pacientes que evoluíram para óbito, a hipotermia esteve presente em dois (20%) destes óbitos e não foi observada em nenhum dos casos sobreviventes. Dessa forma, podemos inferir que a hipotermia pode ser considerada um forte indicador do agravamento da doença.

Quanto às alterações das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT), todos os tipos de dengue apresentaram alteração destes marcadores. Houve elevação em mais de 60% dos casos de DCSA

e para a DG, esse percentual foi ainda maior. A AST e GGT estiveram elevadas em todos os casos de DG e a ALT em 80% destes.

Segundo Nascimento *et al.* (2011), a resposta imunológica aguda, como é o caso da infecção viral, pode causar lesões no fígado com, conseqüente, aumento dos marcadores hepáticos. No caso da dengue, o fígado é um dos órgãos alvo do DENV, o que favorece a lesão hepática e alterações das enzimas. Um estudo realizado por Fujimoro e Koifman (2014), no município de Rio Branco capital do Acre, apontam para a evidência de associação entre o aumento destas enzimas e a mortalidade.

Em consonância com estes resultados, Jain *et al.* (2014), em um estudo semelhante realizado com 114 casos de dengue, encontraram elevação das enzimas hepáticas AST e ALT em 85,12% e 80,7% respectivamente, sugerindo envolvimento hepático.

A nova edição do Manual de Condutas Clínicas do Ministério da Saúde (2016) trouxe algumas modificações nos Sinais de Alarme, incluindo o acúmulo de líquidos (derrame peritoneal, derrame pleural e pericárdico) como um Sinal de Alerta para o agravamento da doença, e mantendo a dosagem de albumina sérica como obrigatório para os pacientes do Grupo C e D.

Neste estudo, a hipoalbuminemia, esteve presente em 100% dos casos de DG e em 40% dos casos de DCSA e foi, significativamente, relevante com $p=0,022$. Em um estudo realizado por Brito, Albuquerque e Lucena-Silva (2007), a hipoalbuminemia foi encontrada em 71% dos pacientes, o que levou, segundo os autores, à detecção de alterações da permeabilidade capilar em 42,6% dos casos.

Concomitante a estas alterações, os mesmos autores, detectaram extravasamento plasmático sob a forma de derrame cavitário em nove (64%) dos casos, sendo que cinco (35,5%) apresentaram derrame peritoneal isolado e quatro (28,5%) apresentaram derrame peritoneal e pleural bilateral associados.

Chatterjee *et al.* (2014) em seu estudo realizado na Departamento Médico da Faculdade de Medicina Nilratan Sircar, no estado de Bengala Ocidental na Índia, encontraram em um total de 180 pacientes, 43% apresentando derrame pleural isolado ou associado à derrame peritoneal (ascite). Outro estudo, realizado no estado do Ceará, apontou o derrame pleural e pericárdico, além do choque, como risco aumentado para agravamento e óbito com $p<0,005$ (CAVALCANTI *et al.* 2010).

Corroborando com ambos os estudos citados acima, Agudelo *et al.* (2015) em sua pesquisa, evidenciaram o extravasamento plasmático como a manifestação mais importante de agravamento da dengue. Alertaram para a importância de se estabelecer fatores clínicos e

laboratoriais que, associados a sua evolução, contribuirão para o melhor manejo e prognóstico dos casos.

Mehdi *et al.* (2012), encontraram uma correlação positiva entre o derrame pleural e peritoneal, e o espessamento da vesícula biliar e a gravidade da doença, em um estudo onde 8,8% dos pacientes com as formas mais leves de FHD e 60% dos casos graves de FHD apresentaram algum grau de derrame pleural. Neste mesmo estudo, 4,4% dos pacientes com as formas mais leves de FHD e 20% com as formas mais graves apresentaram algum grau de derrame pericárdico.

Na Malásia, em uma pesquisa realizada com os óbitos de dengue no ano de 2006 e 2007, dos 10 casos, sete apresentavam derrame pleural e derrame pericárdico, além do derrame peritoneal, o que mostra a importância destes achados na identificação precoce do agravamento da doença (SAN *et al.*, 2013)

8 CONCLUSÃO

Do total da amostra (n=91), 86 foram classificados como DCSA e cinco DG. O sexo predominante foi o feminino com mais de 60% dos casos de DCSA e DG. A idade média foi de 42,7 (\pm 2,22) anos para os casos de DCSA e 60,4 (\pm 6,98) anos para DG.

A duração média de hospitalização foi de 3,37 dias para os casos de DCSA e 4,60 para DG. O distrito sanitário com maior número de notificações foi o Sul (73,5%), e o com maior número de notificações de casos graves foi o Norte (40%). A confirmação laboratorial ocorreu em 60% dos casos de DG e 45,3% de DCSA. A RMS apresentou o maior número de encaminhamentos com 80,2% dos casos de DCSA e 80% dos casos de DG, sendo que o motivo do encaminhamento deu-se, em sua maioria, por piora clínico-laboratorial para os casos de DG (80%) e clínica para DCSA (40%). As Semanas Epidemiológicas de notificação tiveram sua média entre 10,37 (\pm 0,92) para de DCSA e 6,80 (\pm 1,16) para os de DG.

Dos casos graves (n=5), as comorbidades estavam presentes em 100% dos mesmos e em 60,5% dos casos de DCSA, sendo que as mais relevantes foram as cardiopatias, o DM e a LES.

Quanto ao desfecho 95,3% (n=82) dos casos de DCSA receberam alta hospitalar. Dos casos de DG, 60% (n=3) apresentaram o óbito como desfecho final.

Os sinais e sintomas clínicos e laboratoriais que apresentaram associação significativa para a forma grave da doença foram a diarreia, com 80% dos casos DG, e os sinais de choque em 100% destes casos. As variáveis do choque com maior relevância foram a hipotensão, 100% dos casos graves, a pele fria com 40%, taquicardia 60%, taquipnéia 80%, confusão mental, agitação e coma com 40% dos casos graves cada.

As manifestações hemorrágicas com maior representatividade foram a equimose com 40% dos casos de DG e o hemotórax presente em 20% destes. Os Sinais de Alarme que apresentaram associação com o agravamento da doença foram: queda abrupta das plaquetas, presente em 60% dos casos de DG, a dispneia, a hipotermia, confusão mental e agitação psicomotora em 40% destes.

A alteração das enzimas hepáticas e de albumina foi observada em 100% dos casos graves demonstrando possível lesão hepática no curso da doença e aumentando o risco de extravasamento plasmático, cujos achados com associação significativa para DG foram: o derrame pericárdico presente em 20% dos casos graves, derrame pleural em 40% e edema de membros inferiores observado em 20% destes.

Este trabalho destacou a importância dos sinais e sintomas, principalmente, os definidos como Sinais de Alarme pelos Protocolos do Ministério da Saúde, reforçando a necessidade de

uma avaliação clínica precisa, com exame físico detalhado e investigação história pregressa, momento em que devem ser investigadas, também, as manifestações hemorrágicas e comorbidades associadas. Evidenciou a importância da detecção precoce dos sinais de choque e extravasamento plasmático, durante avaliação dos pacientes que buscam atendimento por dengue, uma vez que estes foram, em sua maioria, associados ao agravamento da doença.

Assim, este trabalho contribuiu para consolidar os sinais e sintomas da doença como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica na prática do cuidado, e mostrou a importância da avaliação clínica que, associada aos exames laboratoriais e de imagem, podem mudar o curso da doença.

Nesse contexto, a enfermagem exerce papel fundamental. A realidade da RMS e dos hospitais públicos terciários é a presença do enfermeiro no Acolhimento e Classificação de Risco, momento em que este pode ser o diferencial na identificação dos casos graves ou potencialmente graves, otimizando o tempo de atendimento e conduzindo o cuidado a ser prestado pela equipe de saúde.

Por fim, em meio a todos os avanços tecnológicos disponíveis atualmente, nada substitui o olhar clínico do profissional que, por meio de um conjunto de ações e do trabalho multiprofissional, possibilitará a detecção precoce das complicações e a evolução favorável da doença.

REFERÊNCIAS

- AMÂNCIO, F. F.; FERRAZ, M. L.; ALMEIDA, M. C.; PESSANHA, J. E.; IANI, F. C.; FRAGA, G. L.; LAMBERTUCCIA, J. R.; CARNEIRO, M. Dengue virus serotype 4 in a highly susceptible population in Southeast Brazil. **Journal of Infection and Public Health**, v. 7, n. 6, p. 547-552, Nov. 2014.
- ALMAS, A.; PARKASH, O.; AKHTER, J. Clinical factors associated with mortality in dengue infection at a tertiary care center. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 41, n. 2, p. 333-340, Mar. 2010.
- AGUDELO, I.Y.; PIEDRAHITA, L.D.; ÁLVAREZ, L.G.; AVENDAÑO, E.; BEDOYA, G.; RESTREPO, B. Factores asociados a extravasación plasmática en pacientes con dengue de Antioquia y Chocó entre el 2000 y 2013. Colombia. **CES Medicine**, v. 29, n. 1, p. 23-24, enero/jun. 2015.
- BALMASEDA, A, HAMMOND, S.N., PÉREZ, M.A., CUADRA, R., SOLANO, S., ROCHA, J., IDIAQUEZ, W., HARRIS, E. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 6, p.1059-62, Dec. 2005.
- BALSITIS, S.J.; WILLIAMS, K.L.; LACHICA, R.; FLORES, D.; KYLE, J.L; MEHLHOP, E.; JOHNSON, S.; DIAMOND, M.S.; BEATTY, P.R.; HARRIS, E. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 2, p. 1-13, Feb. 2010.
- BARNIOL, J.; GACZKOWSKI, R.; BARBATO, E.V.; CUNHA, R.V.; SALGADO, D.; MARTÍNEZ, E.; SEGARRA, C.S.; SANDOVAL, E.B.P.; MISHRA, A.; LAKSONO, I.S.; LUM, L.C.S.; MARTÍNEZ, J.G.; NÚÑEZ, A.; BALSAMEDA, A.; ALLENDE, I.; RAMÍREZ, G.; DIMAANO, E.; THOMACHECK, K.; AKBAR, N.A.; OOI, E.E.; VILLEGAS, E.; HIEN, T.T.; FARRAR, J.; HORSTICK, O.; KROEGER, A.; JAENISCH, T. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre study in 18 countries. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, n. 106, p. 1-12, Apr. 2011.
- BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 1-20, Dez. 2008.
- BHATT, S.; GETHING, P.W.; BRADY, O.J.; MESSINA, J.P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C.L.; DRAKE, J.M.; BROWNSTEIN, J.S.; HOEN, A.G.; SANKOH, O.; MYERS, M.F.; JAENISCH, T.; WINT, G.R.W.; SIMMONS, C.P.; SCOTT, T.W.; FARRAR, J.J.; HAY, S.I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v.496, p.504–507, Apr. 2013.
- BRITO, C.A.A; ALBUQUERQUE, M.F.M.P; LUCENA-SILVA, N. Evidência de alterações de permeabilidade vascular na dengue: quando a dosagem de albumina sérica define o quadro? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n. 2, p.220-223, Mar./Abr. 2007.
- CAMACHO-GARCÍA, D.E.; FERRER, E.; TENORIO, A.; FRANCO, L.; COMACH, G. Epidemiología molecular de los virus Dengue. **Boletín de Malariología y Salud Ambiental**, v. 52, n. 1, p. 1-14, Ene./Jul. 2012.

CAMPO GRANDE (Município). Secretaria Municipal de Administração. **Diário Oficial de Campo Grande**, n. 3,687, parte I, p. 1-7, de 21 de janeiro de 2013. Disponível em: <[HTTP://www.pmcg.ms.gov.br/diogrande/diarioOficial](http://www.pmcg.ms.gov.br/diogrande/diarioOficial)>. Acesso em: 05 de janeiro de 2014.

CARDOSO, I.M.; CABIDELLE, A.S.A; BORGES, P.C.L; LANG, C.F.; CALENTI, F.G.; NOGUEIRA, L.O.; FALQUETO, A.; CERUTTI JUNIOR, C. Dengue: Clinical forms and risk groups in a high incidence city in the Southeastern region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 430-435, July/Aug. 2011.

CAVALCANTI, L.P.G; COELHO, I.C.B.; VILAR, D.C.L.F.; HOLANDA, S.G.S.; SOUZA-SANTOS, R. Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n.4, p. 355-358, July/Aug. 2010.

CAVALCANTI, L.P.G.; BRAGA, D.N.M; POMPEU, M.M.L.; LIMA, A.A.B.; SILVA, L.M.A; AGUIAR, M.G.; CASTIGLIONI, M.; ARAÚJO, F.M.C.A.; MALTA, D.L.; QUEIROZ, A. Evaluation of the World Health Organization 2009 classification of dengue severity in autopsied individuals, during the epidemics of 2011 and 2012 in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n.6, p.658-664, Nov./Dec. 2015

CHATTERJEE, N.; MUKHOPADHYAY, M.; GHOSH, S.; MONDOL, M.; DAS, C.; PATAR, K. An Observational Study of Dengue Fever in a Tertiary Care Hospital of Eastern India. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 62, n. 3, p. 224 – 227, Mar. 2014.

CLEMONS, A.; HAUGEN, M.; FLANNERY, E.; TOMCHANEY, M.; KAST, K.; JACOWSKI, C. LE, C.; MORI, A.; HOLLAND, W.S.; SARRO, J.; SEVERSON, D.; DUMAN-SCHEEL, M. *Aedes aegypti*: an emerging model for vector mosquito development. **Cold Spring Harbor Protocols**, p. 1 -17, Oct. 2010.

CLYDE, K.; KYLE, J.L.; HARRIS, E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23, p. 11418-11431, Dec. 2006.

CUNHA, P.E.L; BOHLAND, A.K. Dengue: descrevendo a epidemia em Aracaju, Sergipe, Brasil, 2008. **Revista brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 7, n. 25, p. 247-54, Out./Dez. 2012.

CUNHA, R.V. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção pelos vírus dengue em áreas endêmicas do Brasil**. 1997. 124 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Instituto Oswaldo Cruz, Departamento de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, 1997.

DIAS, L.B.A; ALMEIDA, S.G.L.; HAES, T.M.; MOTA, L.M.; RORIZ-FILHO, J.S. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 43, n. 2, p. 143-152, Abr./Jun. 2010.

FAJARDO-DOLCI, G.; MELJEM-MOCTEZUMA, J.; VICENTE-GONZÁLEZ, E.; VENEGAS-PÁEZ, F.V.; VILLALBA-ESPINOZA, I.; PÉREZ-CARDOSO, A.L.; BARRÓN-SALDAÑA, D.A.; BARRAGÁN-RAMÍREZ, C.; NOVOA-BOLDO, A.; AGUIRRE-GÜEMEZ, A.V.; MENDOZA-LARIOS, L.A.; MAZÓN-GONZÁLEZ, B.; MONTESINOS-GÓMEZ, G.; LÓPEZ-GONZÁLEZ, R.; AGUIRRE-GAS, H.G. Analysis of dengue fever deaths in Mexico:

2009. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 50, n. 6, P. 589-598, Nov./Dec. 2012.

FALCONAR, A.K.; ROMERO-VIVAS, C.M. Simple prognostic criteria can definitively identify patients who develop severe versus non-severe dengue disease, or have other febrile illnesses. **Journal of Clinical Medicine Research**, v.4, n,1, p.33-44, Feb. 2012.

FANTINATI, A.M.M.; SANTOS, A.C.A.; INUMARU, S.S.; VALERIO, V.T.; FANTINATI, M.S. Perfil epidemiológico e demográfico dos casos de dengue na região central de Goiânia – Goiás: de 2008 a março de 2013. **Tempus - Actas de Saúde Coletiva**, v. 7, n. 2, p. 107-119, Set. 2013.

FERNANDES, R.S.; NEVES, S.M.A.S; SOUZA, C.K.J.; GALVANIN, E.A.S.; NEVES, R.J. Clima e casos de dengue em Tangará da Serra/MT. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde – Hygeia**, v. 8, n. 15, p.78 - 88, Dez. 2012.

FERREIRA, M.L.B; CAVALCANTI, C.G.; COELHO, C.A.; MESQUITA, S.D. Manifestações neurológicas de dengue. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 2-B, p. 488-493, Jun. 2005.

FIGUEIREDO, M.A.A.; RODRIGUES, L.C.; BARRETO, M.L.; LIMA, J.W.O.; COSTA, M.C.N.; MORATO, V.; BLANTON, R.; VASCONCELOS, P.F.C.; NUNES, M.R.T.; TEIXEIRA, M.G.T. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 6, P. 1-6, June 2010.

FONTAL, G.R.G.; HERNAO-MARTINEZ, A.F. Dengue hemorrhagic fever complicated by pancreatitis. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 15, n. 5, p. 490-492, Sept./Oct. 2011.

FUJIMORO, D.E.; KOIFMAN, S. Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their prolife. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 2, n. 16, p. 115-120, Mar./Apr. 2014.

GARCÍA, G.; GONZÁLEZ, N.; PÉREZ, A.B.; SIERRA, B.; AGUIRRE, E.; RIZA, D.; IZQUIERDO, A.; SÁNCHEZ, L.; DÍAZ, D.; LEZCAY, M.; PACHECO, B.; HIRAYAMA, K.; GUZMÁN, M.G. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. **International Journal of Infectious Diseases**, v.15, p. e38–e43, Nov. 2011.

GIBSON, G.; SOUZA-SANTOS, R.; BRASIL, P.; PACHECO, A.G.; CRUZ, O.G.; HONÓRIO, N.A.; KUBELKA, C.; CARVALHO, M.S. From primary care to hospitalization: clinical warning signs of severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.29, n.1, p. 82-90, Jan. 2013.

GLUBER, D.J. Dengue/Dengue haemorrhagic fever: history and current status, *in*: New Treatment Strategies for Dengue and Other Flaviviral Diseases. **Novartis Foundation**, 2006. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=nGgNyrzEtdQC&oi=fnd&pg=PA3&dq=the+symptoms+of+a+dengue-like+illness+recorded+in+a+chinese+medical+encyclopedia&ots=43GGIQDINX&sig=62tOKr mOEUO4vgF4wROKd1vBUBE#v=onepage&q&f=false> Acesso em: 28 de julho de 2014.

GUOLLO, D.S.O.; SILVA, R.C.; PELUZIO, J.M.; DO CARMO FILHO, J.R. Aspectos epidemiológicos da dengue em Cuiabá-MT entre 2007 e 2011. **Estudos**, v. 42, n. 4, p. 503-516, Out./Dez. 2015.

GUPTA, N.; SRIVASTAVA, S.; JAIN, A.; CHATURVEDI, U.C. Dengue in India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 136, n. 3, p. 373-390, Sept. 2012.

HAMMOND, S.N.; BALMASEDA, A.; PÉREZ, L.; TELLEZ, Y.; SABORÍO, S.I.; MERCADO, J.C.; VIDEA, E.; RODRIGUEZ, Y.; PÉREZ, M.A.; CUADRA, R.; SOLANO, S.; ROCHA, J.; IDIAQUEZ, W.; GONZALEZ, A.; HARRIS, E. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 73, n. 6, p. 1063-107, Dec. 2005.

HARRINGTON, J.; KROEGER, A.; RUNGE-RAZINGER, S.; O'DEMPSEY, T. Detecting and Responding to a Dengue Outbreak: Evaluation of Existing Strategies in Country Outbreak Response Planning. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2013, n. 9, p. 1-10, Aug. 2013.

HUMAYOUN, M.A.; WASEEM, T.; JAWA, A.A.; HASHMI, M.S.; AKRAM, J. Multiple dengue serotypes and high frequency of dengue hemorrhagic fever at two tertiary care hospitals in Lahore during the 2008 dengue virus outbreak in Punjab, Pakistan. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 54-59, Feb. 2010.

HUY, N.T.; GIANG, T.V.; THUY, D.H.; KIKUCHI, M.; HIEN, T.T.; ZAMORA, J.; HIRAYAMA, K. Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, Sept. 2013.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. **Virus Taxonomy**. Disponível em: <<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>>. Acesso em: 5 Jul. 2013.

JAIN, P.; KUBER, D.; GARG, A.K.; SHARMA, G.D.; AGARWAL, A.K. Manifestations of dengue fever: A hospital based study. **Journal Indian Academy of Clinical Medicine**, v. 16, n. 3, p. 204 – 208, July/Dec. 2015.

JANSEN, C.C.; BEEBE, N.W. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. **Microbes and infection**, v.12, n.4, p. 272-279, Jan. 2010.

JUNEJA, D.; NASA, P.; SINGH, O.; JAVERI, Y.; UNIYAL, B.; DANG, R. Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with dengue. **Journal of Critical Care**, v. 26, n. 5, p. 449-452, July 2011.

KOURÍ, G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 19, n. 3, p. 143-145, Mar. 2006.

LAMBRECHTS, L.; SCOTT, T.W.; GUBLER, D.J. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 5, p. 1-9, May 2010.

LEE, I.; LIU, J.; YANG, K. Fatal Dengue Hemorrhagic Fever in Adults: Emphasizing the Evolutionary Pre-fatal Clinical and Laboratory Manifestations. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. 1-8, Feb. 2012.

LEE, I.; LIU, J. The early clinical features and predictors of severe dengue and dengue shock syndrome in adult patients. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v.48, n.2, s.1, p. S119, Apr. 2015.

LIMA, F.R.; CRODA, M.G.; MUNIZ, D.A.; GOMES, I.T.; SOARES, K.R.M.; CARDOSO, M.R.; ANGELA, R.L.; TAURO, M.; CRODA, J. Evaluation of the traditional and revised world health organization classifications of dengue cases in Brazil. **Clinics**, v. 68, n.10, p.1299-1304, May 2013.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R.E.C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55-64, Jul. 2014.

LORA, A.J.M.; FERNANDEZ, J.; MORALES, A.; SOTO, Y.; FERIS-IGLESIAS, J.; BRITO, M.O. Disease severity and mortality caused by dengue in a dominican pediatric population. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.90, n.1, p.196-172, Jan. 2014.

MAHMOOD, S.; HAFEEZ, S.; NABEEL, H.; ZAHRA, U.; NAZEER, H. Does comorbidity increase the risk of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome? **ISRN Tropical Medicine**, v. 2013, p. 1-5, July 2013.

MCBRIDE, W.J.; BIELEFELDT-OHMANN, H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. **Microbes and Infection**, v. 2, n. 9, p.1041-50, Jul. 2000.

MEHDI, S.A.; MAHAIS, A.H.; BHUKHARI, H.; ASLAM, S. Gray scale trans-abdomino-thoracic ultrasonography in evaluation of dengue hemorrhagic fever, **Punjab Medical College**, v. 6, n.1, p. 32-36, Jan./Jun. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à saúde. **Política Nacional de Atenção às Urgências**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde. Dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma e tuberculose**. 2. ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Fundação Nacional de saúde. **Relatório de gestão 2010**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2011.

_____. Secretaria de atenção à saúde. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

_____. Secretaria de atenção à saúde. **Implantação das redes de atenção à saúde e outras estratégias da SAS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

_____. **Balanco dos casos de dengue e resultados do novo LIRAA**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/18/Dengue-Coletiva-18-03-.pdf>>. Acesso em: 15/02/2016.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

MONTEIRO, K.J.L.; ROZENTAL, T.; LEMOS, E.R.S. Diagnóstico diferencial entre a febre maculosa brasileira e o dengue no contexto das doenças febris agudas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 43, n. 3, p. 241-250. Jul./Set. 2014.

NASCIMENTO, D.; MOTTA-CASTRO, A.R.C.; FROES, I.B.; BIGATON, G.; OLIVEIRA, E.C.L.; DAL FABRO, M.F.J.; CUNHA, R.V.; COSTA, I.P. Clinical and laboratory findings in patients whit dengue associated whit hepatopathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 6, p. 674-677, Nov./Dez. 2011.

NIELSEN, D.G. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. **Virology Journal**, v. 6, n. 1, p. 1-7, Nov. 2009.

NORMILE, D. First New Dengue Virus Type in 50 Years. **Science**, Oct. 2013. Disponível em: <<http://news.sciencemag.org/health/2013/10/first-new-dengue-virus-type-50-years>>. Acesso em: 28 jul 2014.

OLIVEIRA, A.S.; DUTRA, N.R.; SANTOS, E.C.; PAULA, M.B.; OLIVEIRA, L.L.; MARQUES, E.A.; PAULA, S.O. Diagnóstico laboratorial da dengue: Situação atual e perspectivas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, n. 2, p. 125-130, Jan. 2011.

OLIVEIRA, G.S.S.; NICODEMO, A.C.; CARVALHO, V.C.; ZAMBRINI, H.; SIQUEIRA, A.M.; AMATO, V.S.; MENDES-CORREA, M.C. Hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo vírus da dengue: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 339-341, Mai./Jun. 2010.

ONG, A.; SANDAR, M.; CHEN, M.I.; SIN, L.Y. Fatal dengue hemorrhagic fever in adults during a dengue epidemic in Singapore. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 3, p. 263–267, May 2007.

ORSINI, M.; FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.M.; CATHARINO, A.M.S.; MELLO, M.P.; REIS, C.H.M.; CARVALHO, R.W. Síndrome de Guillain-Barré pós-infecção por dengue: relato de caso. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 1, p. 24-27, Ago. 2010.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas**. Washington, DC: Pan American Health Organization, 1994.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country**. *Epidemiological Week / EW* 52. Jan./Dec., 2013. Disponível em: <

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=3273&Itemid=40734&lang=en. Acesso em: 28 jan 2015.

_____. **Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country.** Epidemiological Week / EW 52. Jan/Dec, 2015a. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=3273&Itemid=40734&lang=en>. Acesso em: 03 fev 2016.

_____. **Epidemiological alert:** Neurological syndrome, congenital malformation, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. Dec, 2015b. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=32405&lang=en>. Acesso em: 07 jan 2016.

_____. **Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas by country or territory.** Epidemiological Week / EW 52. Jan/Dec, 2015c. <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33091&lang=en> Acesso em 03/02/2016.

_____. **Epidemiological alert:** Neurological syndrome, congenital malformation, and Zika virus infection. Jan, 2016. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en> Acesso em 03/02/2016.

PANG, J.; SALIM, A.; LEE, V.J.; HIBBERD, M.L.; CHIA, K.S.; LEO, Y.S.; LYE, D.C. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 5, p. 1-8, May 2012.

PEREIRA, G. **Dengue clássico e dengue hemorrágico como problemas atuais de saúde coletiva no Mato Grosso do Sul, Brasil.** 143 f. Tese (Mestrado em Saude Coletiva) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Campo Grande, 2003.

PESARO, A.E.; D'AMICO, E.; ARANHA, L.F.C. Dengue: manifestações cardíacas e implicações na terapêutica antitrombótica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 2, p. 12-15, Ago. 2007.

QUINTANILHA, A.C.F.; CUNHA, R.V.; LOUREIRO, M.D.R.; GAETTI-JARDIM, E.C.; PINTO, D.P.S.R.; FERREIRA JÚNIOR, M.A. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos casos de internação hospitalar durante epidemia de dengue. **Revista de Enfermagem UFPE**, v. 8, n. 6, p. 1568-1576, Jun. 2014.

RAJADHYAKSHA, A. MEHRA, S.. Dengue fever evolving into systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. **Lupus**, v. 21, n. 9, p.999-1002, Aug. 2012.

RICO-HESSE, R. Dengue virus evolution and virulence models. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 11, p. 1462 – 6, June 2007.

RIGAU-PÉREZ, J.G. Severe dengue: the need for new case definitions. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 5, p. 297–302, May 2006.

RIGAU-PEREZ, J.G., LAUFER, M.K. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992–1996: diagnosis and clinical alarm signals. **Clinical Infectious Diseases**, v.42, n. 9, p.1241–1246, May 2006.

SAN, S.S.; OMAR, S.F.; TEOH, B.T.; ABD-JAMIL, J.; ABUBAKAR, S. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults: A Retrospective Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 5, p. 1-7, May 2013.

SAQIB, M.; RAFIQUE, I, BASHIR, S.; SALAM, A.A. A retrospective analysis of dengue fever case management and frequency of co-morbidities associated with deaths. **BiomedCentral**, v. 7, p. 1-5, Apr. 2014.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL. **Boletim Epidemiológico Dengue**. Serviço de Vigilância Epidemiológica, Ano 2010, n. 52, 1 a 52^a semanas epidemiológicas, Jan./Dez., 2010. Disponível em <<http://www.saude.ms.gov.br/geral/vigilancia-saude/vigilancia-epidemiologica/control-de-vetores/dengue/>>. Acesso em: 10 fev 2015.

_____. **Boletim Epidemiológico Dengue**. Serviço de Vigilância Epidemiológica, Ano 2011, n. 52, 1 a 52^a semanas epidemiológicas, Jan./Dez. 2011. Disponível em <<http://www.saude.ms.gov.br/geral/vigilancia-saude/vigilancia-epidemiologica/control-de-vetores/dengue/>>. Acesso em: 10 fev 2015.

_____. **Boletim Epidemiológico Dengue**. Serviço de Vigilância Epidemiológica, Ano 2012, n. 52, 1 a 52^a semanas epidemiológicas, Jan./Dez. 2012. Disponível em <<http://www.saude.ms.gov.br/geral/vigilancia-saude/vigilancia-epidemiologica/control-de-vetores/dengue/>>. Acesso em: 10 fev 2015.

_____. **Boletim Epidemiológico Dengue**. Serviço de Vigilância Epidemiológica, Ano 2013, n. 52, 1 a 52^a semanas epidemiológicas, Jan./Dez. 2013. Disponível em <<http://www.saude.ms.gov.br/geral/vigilancia-saude/vigilancia-epidemiologica/control-de-vetores/dengue/>>. Acesso em: 10 fev 2015.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE PÚBLICA. **Informe Técnico da Dengue**, Coordenadoria de Vigilância epidemiológica, Ano 2010, n. 5, 1 a 51^a semanas epidemiológicas. Jan./Dez. 2010. Disponível em: <http://www.campogrande.ms.gov.br/sesau/canaisTexto?id_can=3414>. Acesso em: 21 jan 2014.

SEET, R.C.; QUEK, A.M.; LIM, E.C. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 38, n. 1, p. 1-6, Jan. 2007.

SHAH, N.; UPADHYAY, C.; SAHOTA, R.; KAUR, N. An epidemiological study, Clinicopathological correlation and management of dengue fever. **Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences**, v. 2, n. 43, p. 8339-8348, Oct. 2013.

SHARMA, S.K.; GUPTA, B.S.; DEVPURA, G.; AGARWAL, A.; ANAND, S. Pulmonary haemorrhage syndrome associated with dengue haemorrhagic fever. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 55, p. 729-730, Oct. 2007.

SIMMONS, C.P.; FARRAR, J.J.; CHAU, N.V.V.; WHILLS, B. Dengue. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 15, p. 1423-1432, Apr. 2012.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos no manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. 22-35, Maio 2007.

SIQUEIRA, J.B.; MARTELLI, C.M.T.; COELHO, G.E.; SIMPLÍCIO, A.C.R.; HATCH, D.L. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1-6, Jan. 2005.

SIQUEIRA JÚNIOR, J.B.; VINHAL, L.C.; SAID, R.F.B.; HOFFMANN, J.L.; MARTINS, J.; BARBIRATTO, S.B.; COELHO, G.E. Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011, p. 157-169.

SIRIVICHAYAKUL, C.; LIMKITTIKUL, K.; CHANTHAVANICH, P.; JIWARIYAVEJ, V.; CHOKEJINDACHAI, W.; PENGSA, K.; SUVANNADABBA, S.; DULYACHAI, W.; LETSON, G.W.; SABCHAREON, A. Dengue infection in children in ratchaburi, thailand: a cohort study. II. clinical manifestations. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. 1-10, Feb. 2012.

SOUZA, S.S.; SILVA, I.G.; SILVA, H.H.G. Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti* no estado de Goiás. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 152-155, Mar./Abr. 2010.

STAHL, H.; BUTENSCHOEN, V.M.; TRAN, H.T.; GOZZER, E.; SKEWES, R.; MAHENDRADHATA, Y.; RUNGE-RANZINGER, S.; KROEGER, A.; FARLOW, A. Cost of dengue outbreaks: literature review and country case studies. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1-11, Nov. 2013.

STAPLES, J.E.; BREIMAN, R.F.; POWERS, A.M. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 942-948, Aug. 2009.

THEIN, T.; LEO, Y.; FISHER, D.A.; LOW, J.G.; OH, H.M.L.; GAN, V.C.; WONG, J.G.X.; LYE, D.C. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue in patients in singapore: a matched case-control study. **Plos One**, v. 8, n. 11, p. 1-6, Nov. 2013.

VASCONCELOS, P.F.C. Doença pelo *vírus Zika*: um novo problema emergente nas Américas? **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.6, n.2, p. 9-10, Jun. 2015.

VERDEAL, J.C.R.; COSTA FILHO, R.; VANZILLOTTA, C.; MACEDO, G.L.; BOZZA, F.A.; TOSCATO, L.; PRATA, A.; TANNER, A.C.; MACHADO, F.R. Recomendações para o manejo de pacientes com formas graves de dengue. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 125-133, Jun. 2011.

VERDOLIN, L.D.; BORNER, A.R.; MUSSI, H.; GISMONDI, R.A.; SCHAU, B.; RAMOS, R.C. Rhabdomyolysis associated with dengue fever in a lupic patient. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 4, p. 318-321, Jul./Aug. 2014.

VICENT, J.; DE BACKER, D. Circulatory shock. **The New England Journal of Medicine**, v.369, n.18, p. 1726-1734, Oct. 2013.

VIERO, D.V.; IGNOTTI, V. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 2, p. 240-256, Jun. 2013.

VILLAR, L.; DAYAN, G.H.; ARREDONDO-GARCÍA, J.L.; RIVERA, D.M.; CUNHA, R.; DESADA, C.; REYNALES, H.; COSTA, M.S.; MORALES-RAMÍREZ, J.O.; CARRASQUILLA, G.; REY, L.C.; DIETZE, R.; LUZ, K.; RIVAS, E.; MONTOYA, M.C.M.; SUPELANO, M.C.; ZAMBRANO, R.; LANGEVIN, E.; BOAZ, M.; TORNIEPORTH, N.; SAVILLE, M.; NORIEGA, F. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 2, p. 113-123, Jan. 2015.

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. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.7, n. 1, p.11-14, Jan./Fev. 2009.

WIJESINGHE, A.; GNANAPRAGASH, N.; RANASINGHE, G.; RAGUNATHAN, K.M. Acute renal failure due to rhabdomyolysis following dengue viral infection: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-3, July 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue haemorrhagic fever**: diagnosis, treatment, prevention and control. 2. ed. Geneva: World Health Organization, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009.

APÊNDICE A

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

1. DADOS GERAIS

- 1.1 Data da análise do prontuário: / / 1.2 Protocolo: _____
- 1.3 Data nascimento: / / 1.4 Sexo: M F 1.5 Naturalidade: _____
- 1.6 Gestante: Sim Não Não se aplica
- 1.7 Residência atual: _____
- 1.8 Residência no Distrito Sanitário: a. Distrito Norte b. Distrito Sul c. Distrito Leste d. Distrito Oeste
- 1.9 Data da Notificação / /
- 1.9.1 Semana Epidemiológica de notificação: 1.9.2 DENV 1 2 3 4

2. DADOS DA INTERNAÇÃO:

- 2.1 Data internação: / / 2.2 Data primeira procura por atendimento: / /
- 2.3.1 Data primeiros sintomas: / / 2.3.2 Data da alta: / /

2.3 Manifestações clínicas

- a. Febre b. Cefaléia c. Fadiga d. Artralgia e. Dor Abdominal
- f. Anorexia g. Rush cutâneo h. Dor retrocular i. Mialgia j. Calafrios
- k. Náuseas/vômitos l. Diarréia m. Ascite n. Hepatomegalia o. Derrame pleural
- p. Edema q. Outros – Quais: _____
- Prova do laço a. Positiva b. Negativa c. Ignorado d. Não indicada

2.3.2 Sinais de Choque

- a. Hipotensão b. Taquicardia c. Bradicardia d. Pulso fino/fraco e. Pele fria
- f. Taquipnéia g. Bradipnéia h. Confusão mental i. Agitação j. Coma
- k. Outros – Quais: _____

2.3.3 Sangramentos:

- a. Metrorragia b. Equimose c. Hematúria d. Epistaxe e. Hemoptise
- f. Petéquias g. Melena h. Sang. Conjuntiva i. Outros – Quais _____

2.3.4 Comorbidades:

- a. HAS b. Tabagismo c. Diabetes d. DPOC e. Etilismo
- f. Colagenose g. Dengue anterior h. Doença Renal i. Outros – Quais _____

2.3.5 Medicamentos utilizados previamente:

- a. AAS b. Diclofenaco c. Paracetamol d. AINH e. Dipirona
- f. Outros

3. HISTÓRIA DA PROCEDÊNCIA:

3.1 Encaminhamento SIM NÃO

3.2 Local de origem

- a. UPA _____
- b. Demanda espontânea
- c. Outra instituição
- Qual: _____
- _____

3.3 Motivo do encaminhamento/procura

- a. Piora Clínica _____
- b. Piora laboratorial _____

3.4 Classificação de Risco (se existir)

- a. A - Azul
- b. B - Verde
- c. C - Amarelo
- d. D - Vermelho
- e. não se aplica

4. EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES	DATA DA COLETA						
Hb							
Ht							
Plaquetas							
TGO (AST)							
TGP (ALT)							
Leucócitos							
Ureia							
Creatinina							
Albumina							

5. EXAMES DE IMAGEM

3.2 Exames de Imagem

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

a) Tipo de Exame: _____ b) Data: _____

c) Resultado: _____

APENDICE B**TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa **DENGUE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E SEUS DETERMINANTES AGRAVAMENTO**

Pesquisadora Responsável: Carolina Mariano Pompeo

Pesquisadora Responsável: Marisa Dias Rolan Loureiro

Como pesquisador(a) acima qualificado(a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes da _____ (local)/ _____, que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS) _____ / _____ / _____

Nome

Investigadora Principal

ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAMPO GRANDE



Secretaria Municipal de Saúde Pública
Diretoria de Gestão e Políticas de Saúde

Autorização

Prezado Senhor,

Informamos que a pesquisadora **CAROLINA MARIANO POMPEO**, está autorizada a realizar a pesquisa intitulada **“DENGUE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E SEUS DETERMINANTES DE AGRAVAMENTO”**.

A pesquisadora assinou o Termo de Responsabilidade com a SESAU e o Termo de Parceria para a Pesquisa na Área da Saúde, e está acordado que iniciará a pesquisa após a aprovação do Comitê de Ética e ciência desta Secretaria, comprometendo-se em disponibilizar uma cópia do trabalho quando concluído.

Campo Grande, 07 de outubro de 2014.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'R. Portioli'.

Regina L. Portioli Furlanetti

Coordenadoria de Convênios de Cooperação Mútua

ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN

HUMAP

EBSERH

Ministério da
Educação

CARTA DE ANUÊNCIA DO CHEFE DO SERVIÇO DO NHU PARA REALIZAR PESQUISA EM SERES HUMANOS

O Chefe do SETOR DE ARQUIVO MÉDICO (SAME/NHU) concorda com a realização da pesquisa intitulada **DENGUE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E SEUS DETERMINANTES DE AGRAVAMENTO** que integra a Dissertação do Mestrado em Enfermagem da UFMS, de responsabilidade do pesquisador principal **CAROLINA MARIANO POMPEO**, sob orientação da Prof. Dra. Marisa Dias Rolan Loureiro, a ser realizada neste serviço, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, no período de Janeiro a Maio de 2015.

Por ser verdade, firmo o presente,
Campo Grande, MS - 19 de setembro de 2014.

Josué Alfredo
Chefe de Unidade de Regulação Assistencial
HUMAP/EBSERH-MEC
Matrícula-SIAPE 0432496-1

Chefe do Serviço de /NHU
SIAPE _____

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO DO HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL - ROSA PEDROSSIAN

	<p>GOVERNO DO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE FUNDAÇÃO SERVIÇOS DE SAÚDE DE MS UNIDADES: HRMS</p>	
<p style="text-align: center;">AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA</p> <p style="text-align: center;">Nr. 042/2014</p> <p>A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul declara estar informada da metodologia que será desenvolvida no projeto de pesquisa intitulado “DENGUE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E SEUS DETERMINANTES DE AGRAVAMENTO”, desenvolvido por Carolina Mariano Pompeo a título de Mestrado em Enfermagem pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS.</p> <p>Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme a resolução, CNS 466/12 e das demais resoluções complementares, autorizo a realização da pesquisa nesta instituição.</p> <p style="text-align: center;">  Dr.ª Magali da Silva Sanches Machado Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa </p>		

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: DENGUE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E SEUS DETERMINANTES DE AGRAVAMENTO

Pesquisador: CAROLINA MARIANO POMPEO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37926414.3.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 867.375

Data da Relatoria: 02/11/2014