

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E AMBIENTAIS
RELACIONADAS A DENGUE EM DUAS MAIORES CIDADES DO
ESTADO DO TOCANTINS EM UM PERÍODO DE ONZE ANOS (2000 A
2010).**

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues C. Filho

GOIÂNIA-GOIÁS
Outubro de 2012

O48c Valadares, Adriane Feitosa.
Características epidemiológica e ambiental relacionada a dengue em duas maiores cidades do Estado do Tocantins em um período de onze anos (2000 a 2010) [manuscrito] / Adriane Feitosa Valadares. – 2012.
105 f. ; il. ; grafs. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, 2012.
“Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho”.

1. Dengue. 2. Estudo ecológico. I. Título.

CDU:

ADRIANE FEITOSA VALADARES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

Área de concentração: Sociedade, Ambiente e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues C. Filho

GOIÂNIA-GOIÁS

Outubro de 2012

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM _____ DE _____ DE _____ E
CONSIDERADO _____ PELA BANCA EXAMINADORA:

1)

Dr. José Rodrigues C. Filho (Presidente/Orientador)

2)

Dr^a. Irmantraut Araci Hoffmann Pfrimer (Membro)

3)

Dr^a Milca Severino Pereira (Membro Externo)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, orientador desta dissertação, por todo empenho, sabedoria e competência que dispensou durante a elaboração deste estudo.

Ao estatístico Prof. Dr. Joênes Mucci Peluzio, pela competência, sugestões, discussões, ensinamentos e empenho.

Aos membros da banca examinadora, Prof^a. Dr^a.Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer e Prof^a. Dr^a.Milca Severino Pereira, que contribuíram com críticas e sugestões, enriquecendo ainda mais este trabalho.

À Secretaria Estadual de Saúde do Tocantins, por meio dos técnicos Whisllay Bastos e Wagner Santos que gentilmente disponibilizaram o banco de dados, peça chave deste estudo.

Aos meus amigos, em especial, Whisllay Bastos, Ana Flávia, Adriana Cavalcante e Rafael Feitosa que sempre com palavras de incentivo contribuíram para a conclusão deste estudo.

À Pontifícia Universidade Católica de Goiás, por meio dos professores e funcionários do Mestrado de Ciências Ambientais e Saúde que contribuíram na minha formação científica.

DEDICATÓRIA

Agradeço ao Pai Celestial que com o seu poder aumentou as minhas forças para alcançar mais esta conquista na minha vida. Aos meus pais, Domingos e Maria, meus irmãos, Aldeman e Adenilton, pelo incentivo, amor e dedicação. Ao meu filho, João Pedro, com amor e gratidão por sua compreensão, carinho e presença incansável ao longo do período de elaboração deste trabalho.

RESUMO

A dengue é um problema crescente de saúde pública mundial. Os países tropicais são os mais atingidos em razão de suas características ambientais, climáticas e sociais. Os objetivos deste estudo foram: Identificar as características demográficas dos casos notificados e confirmados da dengue; Calcular o coeficiente de incidência dos casos confirmados da dengue; Investigar a associação entre os casos confirmados da dengue e o número de internações por este agravo, assim como correlacionar o número de internações por dengue e o número de casos graves; descrever os sorotipos circulantes identificados; investigar a associação entre o índice de infestação predial e o coeficiente de incidência da dengue; investigar a associação entre os fatores ambientais como temperatura anual média e precipitação pluviométrica média com o coeficiente de incidência anual da dengue. Trata-se de um estudo ecológico e longitudinal com a utilização de dados secundários referentes ao período de 2000 a 2010, obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação; Sistema de Informação de Febre Amarela e Dengue, Sistema de Informação de Localidades, Sistema de Informação Hospitalar e da Gerência do Núcleo de Dengue e Febre Amarela da Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins. As médias de temperatura em graus Celsius e de precipitação pluviométrica em milímetros foram fornecidas pelo Instituto Nacional de Meteorologia. Os dados referentes ao isolamento viral e sorotipagem foram obtidos no Laboratório Central de Saúde Pública do Tocantins. Foi adotado como critério de inclusão municípios com população acima de 100.000 habitantes, neste caso, Palmas e Araguaína. Foram notificadas 48.246 suspeitos de dengue, sendo confirmadas 23.614 (49%), destes 118 (0,5%) foram classificados como casos graves de dengue, e 07 óbitos (5,9%). A maior prevalência da doença ocorreu entre pessoas do sexo feminino (52,9%), na faixa etária de 20 a 39 anos (46,5%), que viviam na zona urbana (97,6%) e da raça parda (51,5%). Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis estudadas. A maior incidência da dengue ocorreu em 2007, porém, o maior registro de casos graves foi em 2008, sem registro de óbitos. Dos pacientes internados, 13% foram classificados como caso grave. Houve associação positiva e significativa entre os casos confirmados e número de internações ($r = 0,77$ $p < 0,05$), bem como entre as internações e casos graves ($r = 0,79$ $p < 0,05$). Os sorotipos isolados foram DENV 1, DENV 2 e DENV 3. Houve associação positiva, porém, não significativa entre o índice de infestação predial e a incidência da doença ($r = 0,59$ $p > 0,05$). Em relação aos fatores abióticos não houve associação significativa entre a precipitação pluviométrica média e o coeficiente de incidência, assim como em entre a temperatura anual média e o coeficiente de incidência. Conclusão: A maior incidência de dengue ocorreu em 2007 e o maior número de casos graves em 2008, sem ocorrência de óbito. Conclui-se que a dengue acomete predominantemente pessoas do sexo feminino, com idade entre 20 – 39 anos, raça parda, e que residem na zona urbana. A associação foi significativa entre os casos confirmados e internações, assim como, entre internações e casos graves. Os sorotipos virais identificados foram DENV 1, DENV 2 e DENV 3. Ocorreu circulação simultânea de mais de um sorotipo. A associação não foi significativa entre a precipitação pluviométrica média e o coeficiente de incidência, assim como entre temperatura e o coeficiente de incidência

Palavras-chave: dengue, febre da dengue, epidemiologia da dengue.

ABSTRACT

Dengue is a growing public health issue worldwide. As a result of their environmental, climatic and social characteristics, tropical countries are those most affected. The objectives of the present study conducted in the state of Tocantins, Brazil, were: to identify the demographic characteristics of notified and confirmed cases of dengue; to calculate the incidence rate of confirmed cases of dengue; to investigate the correlation between confirmed cases and the number of hospitalizations for this disease; to correlate the number of hospitalizations and the number of severe cases; to describe the circulating serotypes identified; to investigate the correlation between the house infestation index and the incidence rate of dengue; and to investigate the correlation between environmental factors such as mean annual temperature and mean rainfall with the annual incidence rate of dengue. This was an ecological, longitudinal study conducted by evaluating secondary data for the 2000-2010 period obtained from the Brazilian Ministry of Health's notifiable diseases database, the yellow fever and dengue database, the localities database, the hospital admissions database and from the dengue and yellow fever management unit of the Tocantins State Health Department. The mean temperatures in degrees Celsius and the mean rainfall in millimeters were supplied by the National Meteorology Institute. The data on viral isolation and serotyping were obtained from the Tocantins Central Public Health Laboratory. The inclusion criterion adopted in this study consisted of municipalities in the state of Tocantins with populations of more than 100,000 inhabitants – in this case, Palmas and Araguaína. A total of 48,246 suspected cases of dengue were notified during the period and 23,614 (49%) were confirmed. Of these, 118 (0.5%) were classified as severe cases and 7 deaths occurred (5.9%). The highest prevalence of the disease occurred in females (52.9%), in individuals of 20-39 years of age (46.5%), in those living in urban areas (97.6%) and in brown-skinned individuals (51.5%). There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the variables evaluated. The highest incidence of dengue occurred in 2007; however, the greatest number of severe cases registered was in 2008, although no deaths were recorded. Of the hospitalized patients, 13% were classified as severe cases. There was a positive and significant correlation between the number of confirmed cases and the number of hospitalizations ($r = 0.77$; $p < 0.05$), as well as between hospitalizations and severe cases ($r = 0.79$; $p < 0.05$). The serotypes isolated were DENV 1, DENV 2 and DENV 3. There was a positive, albeit non-significant, correlation between the house infestation index and the incidence of the disease ($r = 0.59$; $p > 0.05$). With respect to the abiotic factors, no correlation was found between mean rainfall or mean annual temperature and the incidence rate. In conclusion, the highest incidence of dengue occurred in 2007 and the greatest number of severe cases occurred in 2008, albeit with no deaths. These findings indicate that dengue affects predominantly females, individuals of 20-39 years of age, brown-skinned individuals and those residing in urban areas. The correlation between confirmed cases and hospitalizations was significant, as was the correlation between hospitalizations and severe cases of dengue. The serotypes identified were DENV 1, DENV 2 and DENV 3. More than one serotype was circulating simultaneously. The correlations between mean rainfall and the incidence rate and between mean temperature and the incidence rate were not statistically significant.

Key words: dengue; dengue fever; epidemiology of dengue.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Distribuição do número e porcentagem das variáveis demográficas dos casos notificados e confirmados da dengue no Estado de Tocantins no período de onze anos (2000 a 2010).....60

TABELA 2. Associação entre o coeficiente de incidência da dengue e fatores abióticos. Tocantins, 2000 a 2010.....69

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Composição esquemática e partícula viral do arbovírus humano da dengue.....	15
FIGURA 2. <i>Aedes aegypti</i>	16
FIGURA 3. Distribuição geográfica da dengue e áreas de risco, 2010.....	26
FIGURA 4. A , os países com o maior número de dengue, Região das Américas, 1980 a 2007. B , os países com o maior número de dengue hemorrágica, Região das Américas, 1980 a 2007.....	29
FIGURA 5. Incidência média de dengue por 100.000 habitantes, por país, Região das Américas, 1980-2007.....	30
FIGURA 6. Distribuição espacial por sorotipo circulante isolado, de acordo com a unidade federada. Brasil, 2011.....	38
FIGURA 7. Mapa do Estado do Tocantins, focando a unidade de análise, Araguaína e Palmas. Tocantins, 2010.....	57
FIGURA 8. Coeficiente de incidência da dengue por ano de notificação. Tocantins, 2000 a 2010.	62
FIGURA 9. Casos confirmados da dengue, internações e casos graves. Tocantins, 2000 a 2010.....	63
FIGURA 10. Associação dos casos confirmados e internações. Tocantins, 2000 a 2010.....	64
FIGURA 11. Associação das internações e casos graves da dengue. Tocantins, 2000 a 2010.....	65
FIGURA 12. Distribuição dos casos graves da dengue, segundo o sorotipo circulante. Tocantins, 2000 a 2010.....	66
FIGURA 13. Diagrama de Controle da Dengue.....	67
FIGURA 14. Distribuição do coeficiente de incidência da dengue, segundo o índice de infestação predial. Tocantins, 2001 a 2010.....	68

LISTA DE SIGLAS

CGLAB.....	Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública
CI.....	Coeficiente de Incidência da dengue
DC.....	Dengue Clássica
DCC.....	Dengue com Complicações
DENV 1.....	Sorotipo Vírus Dengue tipo 1
DENV 2.....	Sorotipo Vírus Dengue tipo 2
DENV 3.....	Sorotipo Vírus Dengue tipo 3
DENV 4.....	Sorotipo Vírus Dengue tipo 4
FHD.....	Febre Hemorrágica da Dengue
FIOCRUZ.....	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE.....	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IEC.....	Instituto Evandro Chagas
IIP.....	Índice de Infestação Predial
INMET.....	Instituto Nacional de Meteorologia
LACEN-TO.....	Laboratório de Saúde Pública do Tocantins
MS.....	Ministério da Saúde
OMS.....	Organização Mundial de Saúde
OPAS.....	Organização Panamericana de Saúde
PAHO.....	Pan American Health Organization
PNCD.....	Programa Nacional de Controle da Dengue
RIPSA.....	Rede Interagencial de Informações para Saúde
SESAU/TO.....	Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins
SCD.....	Síndrome do Choque da Dengue
SEPLAN.....	Secretaria do Planejamento e da Modernização da Gestão Pública
SINAN.....	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISFAD.....	Sistema de Informação da Febre Amarela e Dengue
SISLOC.....	Sistema de Informação de Localidades
SIH.....	Sistema de Informação Hospitalar
WHO.....	World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.2. VÍRUS.....	14
1.3. VETOR	16
1.4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	18
1.5. ASPECTOS CLÍNICOS.....	20
1.6. DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DA DENGUE.....	24
1.7. DISTRIBUIÇÃO DA DENGUE NAS AMÉRICAS	29
1.8. DISTRIBUIÇÃO DA DENGUE NO BRASIL.....	34
1.9. SITUAÇÃO DA DENGUE NO TOCANTINS.....	41
1.10. MEDIDAS DE PREVENÇÃO	42
1.10.1 – Controle do Vetor	42
1.10.2. Educação e Saúde.....	47
1.10.3. Perspectivas de vacina	48
2. OBJETIVOS	52
2.1. Objetivo Geral:	52
2.2. Objetivos específicos:.....	52
3. METODOLOGIA	53
3.1 Tipo de estudo.....	53
3.2 Fonte e Coleta de dados	53
3.3 Ocorrência dos Casos da Dengue.....	54
3.4. Densidade Vetorial	57
3.5. Sazonalidade	57
3.6 Critério de inclusão.....	58
3.7. Localização do estudo.....	58
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	60

5. GERENCIAMENTO DO BANCO DE DADOS	61
6. RESULTADOS	62
7. DISCUSSÃO	72
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	85
9. CONCLUSÕES	86
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
11. REFERÊNCIAS	90

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença de etiologia viral cujos vírus são transmitidos aos homens por meio de mosquitos vetores, por isso é classificada como uma arbovirose, palavra que deriva do inglês Arthropod-Borne Viral Disease, que em português significa virose transmitida por artrópodes (CATÃO, 2011)

O aumento da ocorrência da dengue tem se constituído em um crescente objeto de preocupação para a sociedade e, em especial, para as autoridades de saúde, em razão das dificuldades enfrentadas para o controle das epidemias produzidas por esse vírus e pela necessidade de ampliação da capacidade instalada dos serviços de saúde, para atendimento aos indivíduos acometidos com formas graves, em especial a dengue hemorrágica (LUCENA et al., 2012).

Embora a maioria dos casos apresente caráter benigno, a doença tem implicações socioeconômicas importantes, pois, incapacitam as pessoas para o trabalho temporariamente (ÃNEZ et al, 2006).

A urbanização desordenada, alta densidade demográfica, deficiência ou ausência de saneamento básico, mudanças climáticas, controle deficiente do mosquito, todos estes fatores atuam com muita ênfase sobre o problema da dengue, lembrando que sua dimensão excede as fronteiras do setor saúde (ALMEIDA et al., 2009; MEDRONHO, 2006).

A inexistência de intervenções simples e eficazes como uma vacina; os determinantes socioambientais de difícil resolução e os distintos níveis de

compromisso e de capacidade dos gestores com a implementação do Programa Nacional de Controle da Dengue tem feito com que a dengue persista como um dos principais desafios à saúde pública (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b).

Considerando que o Estado do Tocantins está inserido na Amazônia Legal, e apresenta uma combinação de elementos ambientais (clima) e sociais (demografia, deficiência de saneamento básico) que resultam na formação de cenários propícios à transmissão da dengue, aliadas a presença do vetor *Aedes aegypti*, bem como, devido a escassez de literatura que relata sobre a dengue no Estado do Tocantins, faz-se necessário identificar situações de risco para a ocorrência do referido agravo para redirecionar as ações de prevenção e controle, e , aprimorar o sistema de vigilância local (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE , 2008b).

Considerando o processo complexo e dinâmico que envolve a ocorrência da dengue, evidenciado pela rápida expansão, magnitude, gravidade e alterações em sua expressão coletiva e individual, foi elaborado este estudo cujo objetivo é descrever a incidência da dengue, a densidade vetorial e correlacionar com as condições climáticas, em um período de onze anos no Estado do Tocantins, no intuito de subsidiar a elaboração de políticas públicas e estratégias de controle.

1.2. VÍRUS

A dengue é uma doença infecciosa causada por um arbovírus, denominado vírus da Dengue. É um arbovírus, vírus cuja transmissão se dá por meio da picada de um vetor artrópode. Este vírus pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* .

Dentre as arboviroses que afetam o homem, treze são causadas por vírus pertencentes a essa família e gênero (ICTV, 2012).

O vírus da dengue possui um genoma composto por uma fita simples de ácido ribonucléico (RNA) com polaridade positiva.. O genoma viral codifica três proteínas estruturais: proteína do capsídio (C) e proteínas do envelope M e E. Além das proteínas estruturais são codificadas sete proteínas não estruturais. (HENCHAL;PUTNAK, 1990; FRAUQUET et al., 2005).

O genoma viral encontra-se recoberto por um capsídio protéico , com simetria icosaédrica, envolvido por um envelope lipídico onde se encontram inseridas a proteína M e a glicoproteína E (Figura 1) (FRAUQUET et al., 2005).

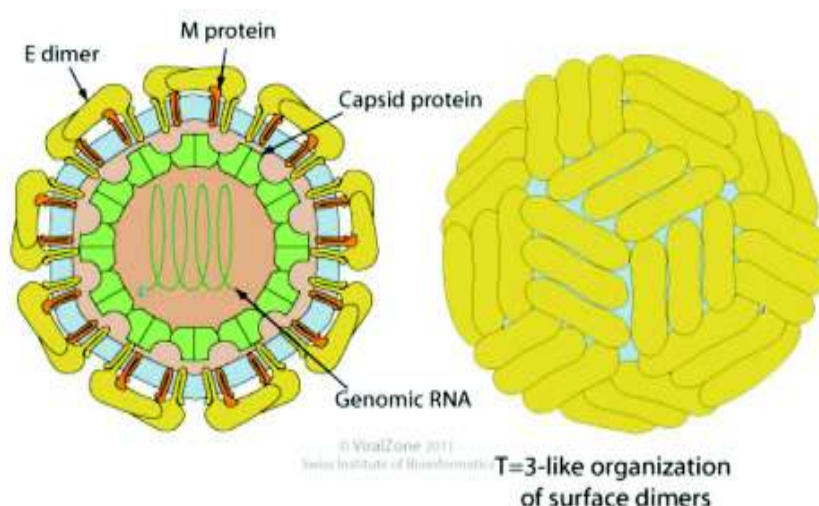


Figura 1 - Composição esquemática e partícula viral do arbovírus humano da dengue.

Fonte: Mahidol University, 2011

O vírus da dengue é classificado em quatro sorotipos antígenicamente semelhantes, mas, distintos imunologicamente, os quais correspondem a quatro sorotipos distintos DENV 1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (ICTV, 2012; Simons et al., 2012). Além disto, dentro de cada sorotipo são identificados vários genótipos, que apresentam sequências filogeneticamente relacionadas (MURREL et al., 2011).

A infecção por um sorotipo de dengue não confere imunidade cruzada para os demais sorotipos, e o indivíduo se torna mais susceptível ao desenvolvimento de Dengue Hemorrágica. A incapacidade de produzir a imunidade cruzada para todos os diferentes sorotipos do Vírus da Dengue é um empecilho para a produção de uma vacina contra a Dengue (LEITMEYER et al., 1999)

1.3. VETOR

O transmissor do vírus da dengue é um mosquito do gênero *Aedes*, que foi classificado em várias espécies do subgênero *Stegomyia* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Aedes polynesiensis*), nas quais os vírus foram encontrados in natura. Estas espécies apresentam nichos ecológicos semelhantes. Experimentos em laboratório também mostraram a susceptibilidade de outras espécies de *Aedes* ao vírus da dengue (CASTRO et al., 2004).

O mosquito *A. aegypti* (Figura 2), de origem africana, se adaptou fortemente ao homem em regiões áridas urbanas, utilizando seus reservatórios de água junto às moradias para postura e conseqüentemente passando a utilizar o homem como fonte de repasto sanguíneo (TAUIL, 2001; BRAGA; VALE, 2007a; BESERRA et al., 2009).



Figura 2. *Aedes aegypti*

Fonte: <http://coloniatotal.com.uy/images/notas17/A.-aegypti.jpgeimgrefurl>= Acessado em 19/04/2012

A distribuição do *A. aegypti* também é limitada pela altitude. Embora não seja usualmente encontrado acima dos 1.000 metros, já foi referida sua presença a 2.200 metros acima do nível do mar, na Índia e na Colômbia (TORRES, 2005; BRAGA; VALE, 2007b).

O *A. aegypti* é uma espécie tropical e subtropical, encontrada em todo mundo, entre as latitudes 35°N e 35°S. Embora a espécie já tenha sido identificada até a latitude 45°N, esporadicamente, apenas durante a estação quente, não sobrevivendo ao inverno (BRAGA; VALE, 2007b).

O mosquito *A. aegypti* se encontra adaptado ao ambiente doméstico e apresenta um ciclo aquático que é influenciado pelo tipo e qualidade dos reservatórios de água. É sabido que o vetor prefere reproduzir em reservatórios de águas limpas, embora possa se adaptar às novas situações impostas pelo homem,

adaptando-se a outros tipos de criadouros, como por exemplo, bromélias e esgotos a céu aberto encontrados em vários centros urbanos (TAUIL, 2001; BRAGA; VALE, 2007a; BESERRA et al., 2009).

Diante do exposto, é perceptível que devido às características vetoriais de ampla dispersão geográfica, atividade hematofágica diurna, vetor doméstico altamente antropofílico, utilizar depósitos de água limpa e parada para postura de seus ovos, favorecem a proliferação e manutenção deste vetor (CONEGLIAN et al., 2012).

1.4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial das infecções pelo vírus dengue pode ser feito por meio de pesquisa virológica (isolamento viral, detecção de genoma viral - RT-PCR, histopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunistoquímica) ou pesquisa sorológica (captura de anticorpos IgM, detecção de anticorpos IgG e captura de proteína NS1) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010d; VERDEAL et al., 2011; SIMONS et al., 2012).

Inespecífico: Hemograma completo: recomendado para todos os pacientes com dengue, em especial para aqueles que se enquadrem nas seguintes situações: lactentes (menores de 2 anos), gestantes, adultos acima de 65 anos de idade, com hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares graves, diabetes mellitus, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, doenças hematológicas crônicas (anemia falciforme), doença renal crônica, doença acidopéptica e doenças auto-imunes:

coleta no mesmo dia e resultado em até 24 horas (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010d).

Específico – Viroológica: tem como objetivo identificar o patógeno e monitorar o sorotipo viral circulante. Para realização da técnica de realização de isolamento viral e a reação em cadeia da polimerase (PCR) a coleta do sangue deve ser realizada até o quinto dia do início dos sintomas. É o método padrão ouro para identificação do sorotipo viral. Indicado para elucidação de casos suspeitos de casos graves (Dengue com complicação, Febre Hemorrágica da Dengue, Síndrome do Choque da Dengue) e óbito, e para o monitoramento do(s) sorotipo(s) circulante(s) ou introduzido(s) em áreas de transmissão é feito por meio da cultura de vírus em células C6/36 (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010d).

Pesquisa sorológica (captura de anticorpos): O teste ELISA de captura de anticorpos IgM é o método de escolha para confirmação de casos suspeitos da dengue. É um teste que possibilita confirmar infecções recentes ou correntes com uma única amostra colhida a partir do sexto dia após início dos sintomas (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010d).

Com a introdução dos testes de ELISA comercialmente disponíveis para anti-dengue IgM e IgG um grande número de laboratórios está agora oferecendo testes de anticorpos específicos para confirmar casos suspeitos de dengue (GROENET et al, 2000; KIT LAM et al, 2000; NAWA et al, 2000;. PARIDA et al, 2001; INNIS; ECKELS, 2003). Além disso, vários métodos para detectar a viremia da dengue por isolamento do vírus, a detecção de antígeno por RT-PCR foram publicados (ALCON et al, 2002; LAUE et al, 1999). Portanto, no futuro próximo, a técnica PCR poderá

ser incluída na rotina de diagnósticos. Além disso, a detecção de antígenos anti-dengue não-estrutural pode ser benéfica para um diagnóstico rápido da dengue principalmente por causa da persistência desses antígenos no sangue (ALCON et al., 2002).

Recentemente foi constatado que o teste de detecção do antígeno NS1 do vírus da dengue apresenta uma excelente correlação com a replicação viral e permite uma detecção mais precoce do vírus (24 horas após o início dos sintomas), além de ser encontrado nas infecções primárias e secundárias. Este teste consiste na detecção do antígeno NS1 da região não-estrutural do vírus da dengue por um ensaio imunoenzimático (EIA), através da utilização de um anticorpo Anti-NS1 na fase sólida que se ligará no antígeno NS1 presente na amostra de soro do paciente infectado (SILVA et al., 2011).

Como os sintomas da dengue são muito semelhantes aos de outras viroses, a disponibilidade de testes laboratoriais específicos para diagnóstico da dengue é de extrema importância. Devido ao longo período de tempo, necessário para a cultura de células para base dos testes (geralmente mais de 7 dias), vários protocolos de RT-PCR para o diagnóstico da dengue têm sido desenvolvidos nos últimos dez anos (POERSCH et al., 2005).

1.5. ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção pelo vírus da dengue resulta em um amplo espectro clínico patológico, variando de um quadro sindrômico viral inespecífico, de caráter benigno denominado febre da dengue (FD) ou dengue clássico, a quadros graves como a

Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome do Choque da Dengue (SCD), as quais podem evoluir para o óbito. A doença tem duração de cinco a sete dias (SOUZA, 2007).

Caso suspeito de dengue definido pelo Ministério da Saúde é todo paciente que apresente doença febril aguda com duração de até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sintomas, como: cefaléia, dor retroorbitária, mialgias, artralguas, prostração ou exantema, associados ou não a presença de hemorragias. Além de ter Estado nos últimos quinze dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *A. aegypti*. O período de incubação dura cerca de cinco a seis dias, podendo chegar a no máximo 15 dias, o período prodrômico, como fadiga, cefaléia, anorexia, adnamia, lombalgia e exantema costuma preceder em seis a 12 horas do primeiro aumento da temperatura (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a).

Alguns pacientes podem evoluir para formas graves da doença, que geralmente acontece com a remissão da febre, e passa a apresentar os sinais de alarme da dengue (RONALD et al, 2001). Os sinais de alarme são: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hipotensão postural, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes, sonolência e/ou irritabilidade, diminuição da diurese, hipotermia, aumento repentino do hematócrito, queda abrupta de plaquetas, desconforto respiratório (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a).

Alguns indivíduos podem ser infectados pelo vírus da dengue e não apresentarem sintomas, devido à baixa virulência do vírus ou da capacidade de

resposta do sistema imunológico que é a sua forma assintomática (SOUZA, 2007). Esta é a forma clínica mais comum. Estima-se que durante as epidemias, ocorra um caso sintomático para cada cinco assintomáticos (LUPI et al, 2007).

A forma oligossintomática da dengue é difícil de diferenciar clinicamente de outras viroses, pois geralmente apresenta-se como síndrome febril e/ou síndrome exantemática, semelhante a síndrome gripal com evolução curta de dois a quatro dias (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a).

Na forma clássica da dengue, a primeira manifestação é a febre geralmente alta (38,5° C) de início abrupto, associado à cefaléia, mialgias, artralgias, dor retroorbitária, com presença ou não de exantema ou prurido. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia que podem ser observados por dois a sete dias. A fase sintomática tem duração de três a sete dias (SIMONS et al., 2012).

Dengue com Complicações é todo caso grave que não se enquadra nos critérios da OMS (Organização Mundial de Saúde) FHD e quando a classificação de dengue clássica é insatisfatória (RONALD et al, 2001). A presença de um dos achados a seguir caracteriza o quadro como grave: alterações graves do sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática; plaquetopenia igual ou inferior a $50.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrame cavitário, leucometria inferior ou igual a $1.000/\text{mm}^3$, hipoproteinemia, hemoconcentração e óbito (SOUZA, 2007; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a).

Febre hemorrágica da dengue é o caso confirmado laboratorialmente e com todos os critérios presentes a seguir: febre ou história de febre recente de até sete

dias com pelo menos dois sintomas a seguir: cefaléia, dor retroorbitária, mialgias, artralgias, prostração ou exantema, associados, ter estado nos últimos quinze dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença do vetor; além de apresentar trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$). A FHD pode ser classificada de acordo com sua gravidade em: grau I, grau II, grau III e o grau IV que também é classificado como SCD. Grau-I caracteriza pelo aparecimento da febre juntamente com outros sintomas inespecíficos, porém, a única manifestação hemorrágica presente é a prova do laço positiva; grau-II é evidenciada pela presença além das manifestações do grau I, hemorragias espontâneas leves, como: epistaxe, gengivorragia, equimoses dentre outros; grau-III apresenta colapso circulatório com presença de taquicardia e pressão arterial convergente ou hipotensão, pele fria e pegajosa; grau-IV ou SCD, ocorre choque profundo com pressão arterial inaudível e pulso imperceptível (TORRES, 2005; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a).

Considerando todos os sintomas, a febre foi a manifestação mais comum em todos os grupos etários (95-100%). Embora a febre e dor de cabeça foram mais comuns entre adultos e crianças, os bebês tendem a apresentar mais frequentemente, febre e erupções cutâneas (HAMMOND et al., 2005). Nenhum sintoma ou sinal foi claramente capaz de discriminar entre doentes com infecção primária ou infecção (recorrente) secundária (HAMMOND et al, 2005.; THAI et al., 2010).

Menos comumente, os pacientes evoluem para a forma mais grave da doença. As formas graves da doença manifestam-se numa estimativa 5-10% dos pacientes e

são mais comumente associadas com infecções secundárias por outro sorotipo do que o que provocou a infecção inicial. As taxas de mortalidade associado com as formas mais graves variam de 1-26%, mas talvez tão elevada quanto 47% em algumas áreas (RANJIT et al, 2005;. WILLS et al, 2005; GUZMAN et al, 2010).

1.6. DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DA DENGUE

A dengue é uma doença grave de impacto epidemiológico, social e econômico. E isso se deve ao seu caráter epidêmico, afetando o comprometimento clínico do indivíduo, a força de trabalho, o comparecimento escolar e a organização dos serviços de saúde, representando um problema crescente para a saúde pública mundial, em particular para as Américas (PAHO, 2003; TORRES, 2005; SUAYA et al., 2007).

As evidências sobre as epidemias atribuídas à dengue registradas antes do período de desenvolvimento das técnicas de isolamento viral deixam dúvidas se todas tiveram como agente etiológico o vírus da dengue e se foram provocadas por um ou mais sorotipos (TEIXEIRA et al., 1999). Descrições do quadro clínico de epidemias compatíveis com essa enfermidade estão registradas em uma enciclopédia chinesa datada de 610 d.C. Surtos epidêmicos de doença febril aguda no oeste da Índia Francesa, em 1635, e no Panamá, em 1699, têm sido relacionados à dengue. Outros relatos de uma epidemia semelhante à dengue, por volta dos anos 1789 – 1790 em Jakarta (Indonésia), Cairo (Egito) e Filadélfia (Estados Unidos), indicam que a distribuição global da dengue tem existido por mais de 200 anos (MAHMOOD, 2005; CDC, 2007).

Globalmente, 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas onde o vírus da dengue pode ser transmitido, com registro de mais de 100 países da doença no seu território (WHO, 2007; WHO, 2012)

Até a Segunda Guerra Mundial, as pandemias da dengue aconteciam a cada 10 a 30 anos, não sendo comum a ocorrência de outra epidemia em uma mesma localidade. Durante e após a Segunda Guerra Mundial, este padrão epidêmico sofreu grandes alterações. Mudanças ambientais decorrentes do incremento da atividade econômica e social, proporcionada pela urbanização do sudeste asiático, criaram condições ideais para o aumento da transmissão da doença, cujo cenário favorecia a proliferação do *A. aegypti*, tendo como desfecho a recorrência de epidemias (GUBLER, 1998; RIGAU-PÉREZ et al., 1998).

Os primeiros casos de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) apareceram na década de 1950, durante as epidemias nas Filipinas e na Tailândia (HASTEALD, 2006). Até meados da década de 1950 e 70, a epidemia da dengue manteve-se localizada apenas no Sudeste Asiático, devido a, principalmente, aos programas de erradicação do *A. aegypti* nas Américas, coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Ao final dessa década, o *A. Aegypti* reinfestou na maioria dos países americanos (GUBLER, 2002). É importante salientar que o comércio de escravos facilitou a introdução do vetor nas Américas, onde havia cidades com nível infra-estrutural precário, transmitindo à dengue e a febre amarela (TORRES, 2005).

A partir dos anos 70, a dengue tornou-se uma das principais causas de internação e morte de crianças em alguns países da região das Américas (HALSTEAD, 2006).

Na segunda metade da década de 1970 e início da década de 80, devido a redução das ações de controle de combate ao vetor, o DENV 1 foi reintroduzido nas Américas, onde ocorreram epidemias no Caribe e Américas do Norte e do Sul. Contudo, foram nos últimos 25 anos que a reincidência da dengue apresentou uma tendência de ascensão em todas as sub-regiões, com picos epidêmicos em intervalos de 3 a 5 anos. Com isso, o número de países com epidemia de dengue aumentou significativamente entre os anos 80 e 90, justificado pela urbanização não planejada de grandes centros, o desenvolvimento de transportes modernos que facilitam a circulação de pessoas contaminadas e além, é claro, da falta de um efetivo controle do vetor. Há de se considerar também, que cada vez mais o transporte aéreo entre regiões endêmicas e não endêmicas tem aumentado o risco de introdução de vírus para áreas não endêmicas. Ao que parece, quando os meios de transportes eram mais lentos que os atuais, um mesmo sorotipo persistia circulando em determinada área, por alguns anos, causando surtos epidêmicos periódicos, possivelmente modulados pela reposição da coorte de suscetíveis (RIGAU PÉREZ et al., 1998; GUBLER, 2006; SAN MARTÍN et al., 2010).

A dengue é endêmica na África, nas Américas, no Leste do Mediterrâneo, no Sudeste Asiático e no Oeste do Pacífico. Apesar da maioria dos casos ocorrerem no Sudeste Asiático e no Oeste do Pacífico, há um crescente aumento na incidência de dengue e dengue hemorrágica nas Américas (WHO, 2003).

O auge das notificações de dengue para a OMS foi em 2001: 69 nações do Sudeste Asiático, do Pacífico Ocidental e das Américas informaram casos de dengue. Entre 2001 e 2004, foram registradas atividades reemergentes da dengue com expansão geográfica para o Butão, o Hawaii (EUA), as ilhas Galápagos (Equador), a ilha de Páscoa (Chile), Hong Kong e Macao (China) (NATHAN; DAYAL-DRAGER, 2007).

A OMS estima que mais de dois terços da população mundial vive em áreas de risco (Figura 3) infestadas pelo *A. aegypti*, onde há um grande risco de contrair qualquer um dos quatro sorotipos do vírus. Segundo dados da OPAS em 2008, os quatro sorotipos do vírus circularam na América do Norte (México) e na América do Sul (Venezuela, Colômbia e recentemente o Brasil). Neste mesmo ano, os casos ultrapassaram 1,2 milhões nas Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental. Em 2010, 1,6 milhões de casos de dengue foram notificados apenas nas Américas, dos quais 49.000 eram casos de dengue hemorrágica. A ameaça de um possível surto de dengue já existe na Europa e a transmissão local da dengue foi relatada pela primeira vez na França e na Croácia em 2010, além do que foram registrados casos importados em três outros países europeus (OPAS, 2008; OMS, 2012; ALLICOCK et al., 2012; DICK et al., 2012).



Figura 3. Distribuição geográfica da dengue e áreas de risco, 2010.

Fonte: www.wpro.who.int/health_topics/dengue/overview.htm2010.

Estima-se que 500 mil pessoas com dengue hemorrágica necessitem de hospitalização a cada ano, uma grande proporção das quais são crianças. Cerca de 2,5% das pessoas atingidas morrem. Diante deste cenário é evidente que a dengue vem preocupando as autoridades sanitárias de todo o mundo em virtude de sua circulação viral nos cinco continentes e do grande potencial para o desenvolvimento de infecções nas formas graves e letais da doença, o que tem criado uma situação epidemiológica que representa um desafio para a vigilância e o controle dessa doença (TAUIL, 2002; TORRES, 2005; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2012).

1.7. DISTRIBUIÇÃO DA DENGUE NAS AMÉRICAS

A urbanização rápida e desordenada, associada a uma distribuição desequilibrada dos níveis de renda, conduz a uma proporção cada vez maior de pessoas vivendo em áreas onde o abastecimento de água, esgoto sanitário e coleta de lixo são precários ou inexistentes (TAUIL, 2001; ALMEIDA et al., 2009).

Nas Américas, a dengue é conhecida há de mais de 200 anos. Após a década de 1960, os casos de dengue foram aumentando e os surtos começaram a ocorrer com frequência crescente. Desde 1980, o problema da dengue nas Américas piorou consideravelmente (GÓMEZ-DANTÉS; WILLOQUET, 2009).

A Região das Américas tem sido uma das mais afetadas pela dengue em sua forma mais grave (KOURÍ, 2006). A primeira grande epidemia de dengue hemorrágica na América ocorreu em Cuba em 1981, com milhares de pacientes e 158 mortes. Apesar de ter sido controlada em pouco mais de quatro meses, a um custo de mais de 103 milhões de dólares, a região não teve novas epidemias por sete anos, a circulação simultânea de vários sorotipos perpetuou o risco, existindo ainda, novas epidemias de formas graves da dengue (CALUNGA et al., 1981; KOURÍ, 2006).

Levando em consideração vários fatores que contribuíram para a explosão de casos da dengue nas Américas, foram notificados entre os anos de 1981 e 1996, aproximadamente, 42 mil casos graves e 581 óbitos (NOGUEIRA et al., 2001; SAN MARTIN, 2007).

Nos Estados Unidos da América, a maioria dos casos de dengue vem dos trópicos americanos e asiáticos, refletindo o aumento do número de pessoas que viajam entre essas áreas (HASTEALD, 2006).

Durante o período de 1980 a 2007, o Brasil registrou a maioria dos casos de dengue (54,5%), no entanto, ocupou o sexto lugar no total de casos de FHD (Figura 4). O País Venezuela, apesar de ficar em quarto lugar no registro de casos de dengue, ocupou o primeiro lugar no registro de casos de dengue hemorrágica (35,1%). Durante os anos 80, em Cuba foi registrado o maior número de casos da dengue clássica e da dengue hemorrágica. Até o final de 2007, apenas em dois países, Uruguai e Chile foi registrada a ausência de transmissão autóctone. Transmissão endêmica de dengue foi relatada na Ilha de Páscoa, um território chileno no Oceano Pacífico (SAN MARTÍN et al., 2010).

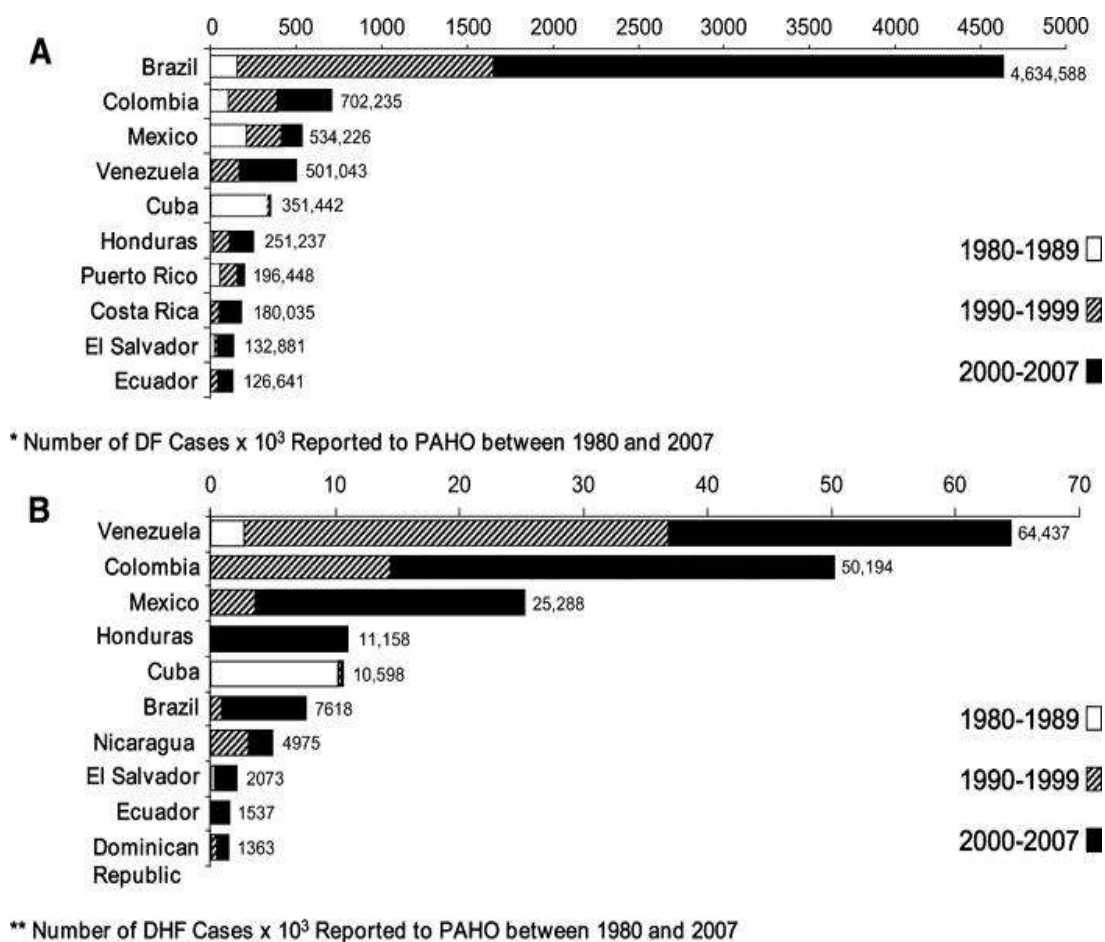


Figura 4. **A**, Países com o maior número de dengue, Região das Américas, 1980 a 2007. **B**, Países com o maior número de dengue hemorrágica, Região das Américas, 1980 a 2007. Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803522/>

O número de países com uma incidência média maior do que 100/100.000 hab. aumentou de 5 durante a década de 80, para 7 durante os anos 90 e 15, durante o período que compreende 2000 a 2007 (Figura 5) (SAN MARTÍN et al., 2010).

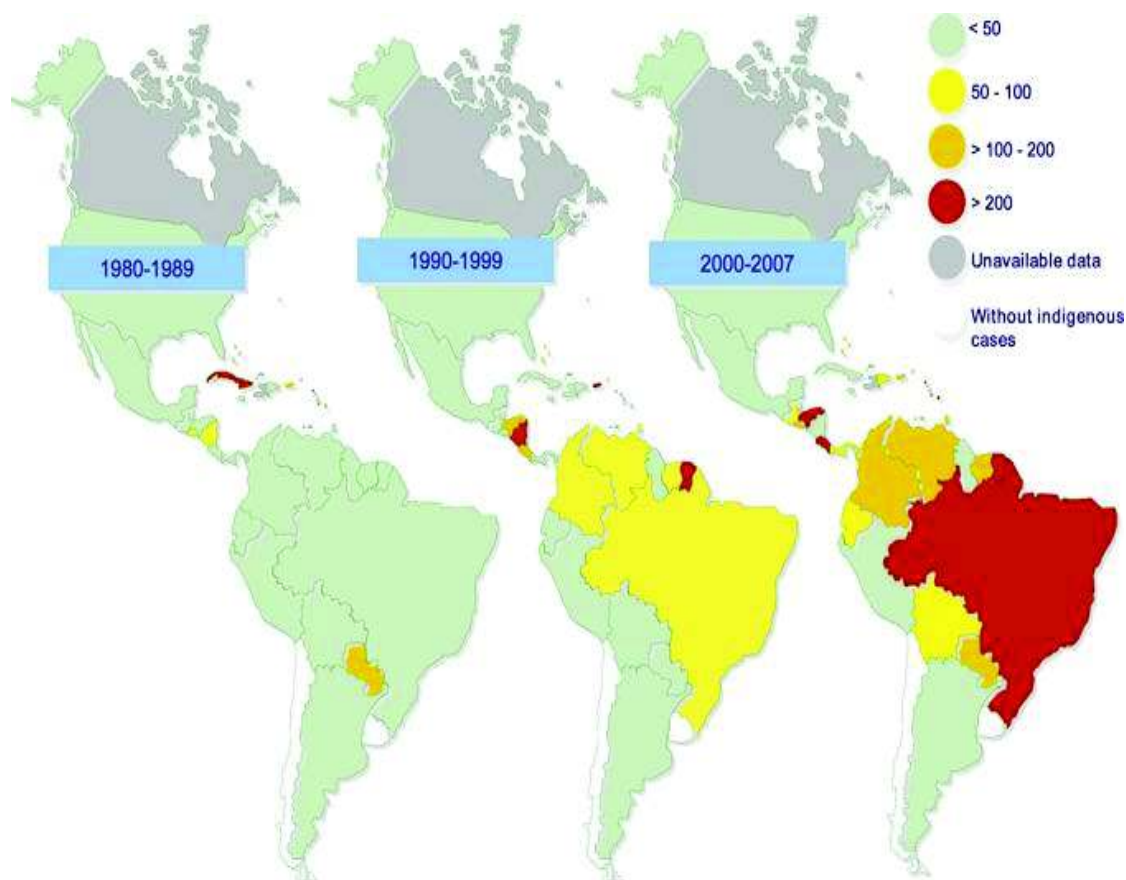


Figura 5. Incidência média de dengue por 100.000 habitantes, por país, Região das Américas, 1980-2007.

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803522/>

As epidemias de dengue determinam uma importante carga aos serviços de saúde e a economia dos países. Estima-se que tenha sido gastos 2,1 bilhões de dólares por ano (cotação em dólares americanos de 2010) com a dengue nas Américas, de 2000 a 2007. Neste gasto, não foram inclusos componentes, como controle de vetores e as consequências econômicas da dengue (JOHANSEN; CARMO, 2012). Um trabalho realizado em oito países do continente americano e asiático, incluindo o Brasil, demonstrou que o custo das epidemias ocorridas nesses países foi de cerca de U\$ 1,8 bilhão, gastos anualmente, somente com despesas

ambulatoriais e hospitalares (SUAYA et al., 2009). É importante lembrar que o Brasil é o país com o maior número absoluto de casos de dengue das Américas e, também, onde os custos decorrentes da doença são os mais elevados (SHEPARD et al., 2011). Sendo, o custo médio da hospitalização por dengue, calculado conforme os procedimentos estabelecidos no guia de manejo clínico do Ministério da Saúde, estimado em U\$ 1.622 (SUAYA et al., 2009).

Em 2010, 1,8 milhões de casos de dengue foram notificados apenas nas Américas, dos quais 44.656 eram casos de dengue grave, resultando em 1.167 óbitos. Entre os países que registraram surtos destacam-se: Brasil, Colômbia, Guatemala, Honduras, Nicarágua, México, Porto Rico, República Dominicana, Venezuela, além de países e territórios do Caribe. Sendo que o Peru, cuja região amazônica sofre um surto particularmente grave da doença (PAHO, 2012a).

A situação epidemiológica da dengue em 2010 apresentou uma característica muito instável, com surtos graves de dengue em vários países da região das Américas, a exemplo: Brasil, Colômbia, Equador e México (PAHO, 2010).

Em 2011 o cenário da dengue nas Américas distribuiu-se da seguinte forma: na América do Norte registrou-se 7 casos, na América Central 129.709 casos, na Região Andina 128.908 casos, no Cone Sul 807.191 casos, Hispânico Caribe 7.993 casos e no Caribe 19.444 casos. Totalizando 1.093.252 casos de dengue, dos quais 19.455 tinham formas graves, necessitando de internação e 763 evoluíram para o óbito. Este ano, os surtos de dengue excederam os dados históricos no Paraguai, Panamá e nos países e territórios do Caribe, Inglês e Francês como Aruba,

Bahamas, St. Lucia. Observamos também a introdução do vírus da dengue 4 no Panamá e em alguns Estados do Brasil (PAHO, 2012a).

Dados consolidados até a 7ª semana epidemiológica de 2012 pelo Programa Regional da dengue da OPAS/OMS registraram 62.643 casos da doença ocorridos na região das Américas. Dentre as áreas com transmissão ativa destacam-se o Cone Sul com 40.804 casos (Brasil 40.486 casos, Paraguai 313), seguida da região Andina com 12.415 casos (Colômbia 4.172 casos, Bolívia 3.734 e Peru 3.035). Quanto aos casos graves foram notificados 899 casos e 69 óbitos. Os países que registraram os maiores números de casos graves foram: México (300), Brasil (183), Colômbia (170) e Honduras (87). Quanto aos óbitos destaca-se a situação do Brasil (32 casos), Bolívia (16) e Colômbia (15). Com relação a circulação do vírus dengue foram detectados os quatros sorotipos (DENV1, 2, 3 e 4) (PAHO, 2012b).

1.8. DISTRIBUIÇÃO DA DENGUE NO BRASIL

No Brasil, o primeiro registro de casos de dengue ocorreu na década de 1920, durante os 63 anos seguintes, não foram relatados casos no País, sendo que o *A. aegypti* foi erradicado do Brasil e em mais 17 países das Américas nas décadas de 1950 e 1960 (Tauil, 2002; Nogueira et al., 1999). A reinfestação do *A. aegypti* no Brasil, a partir do biênio 1976-1977, criou o elo básico da cadeia epidemiológica para a reintrodução da dengue no País (TAUIL, 2002).

Em 1982 foi registrada a primeira epidemia de dengue no Brasil, registrada em Roraima (DENV 1 e DENV 4) e manteve a doença circunscrita em nível regional, resultando em aproximadamente 11 mil casos notificados (OSANAI et al., 1983).

Após um silêncio epidemiológico, em 1986 o Rio de Janeiro foi a porta de entrada para a dengue com o subtipo DENV 1 (MIAGOSTOVICH et al., 1993;). Este novo cenário caracterizou-se como oposto ao anterior: a localização da cidade do Rio de Janeiro próxima dos grandes centros urbanos e o intenso fluxo de pessoas, o que dificulta o controle do *Aedes*, contribuíram para a dispersão da doença para os Estados do Nordeste e para sua interiorização, alcançando São Paulo, Minas, Mato Grosso do Sul e, posteriormente, outros Estados, incluindo Goiás, na década de 1990 (MACIEL, 2008).

A introdução do sorotipo DENV 2 ocorreu em 1990, no Estado do Rio de Janeiro, posteriormente nos Estados do Tocantins, Alagoas e Ceará. A ampla dispersão vetorial no Brasil resultou em uma incidência de 613,8 casos por 100 mil habitantes, sendo que em 1995 foram registrados mais de 100 mil casos e, a partir de 1997 já eram computados mais de 200 mil ocorrências de dengue e o registro dos primeiros casos de FHD (FIGUEIREDO et al 2004; SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005; MEDRONHO, 2006).

A dengue vem ocorrendo no Brasil de forma endêmica, intercalando-se com a ocorrência de epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). Em 1994, após 15 anos de ausência, o DENV-3 foi reintroduzido nas Américas e, em 2000, no Brasil (NOGUEIRA et al., 2001).

A partir do ano 2000 foi identificada a circulação do sorotipo DEN-3, primeiramente no Rio de Janeiro, depois Roraima, alastrando para vários municípios brasileiros em função das condições propícias para a eclosão de epidemias.

A introdução do sorotipo 3 do vírus da dengue em dezembro de 2001 provocou a maior e mais grave epidemia da doença no Brasil, tendo sido notificados mais de 1,2 milhão de casos em 2001 e 2002, ocorrendo também a co-circulação dos sorotipos 1 e 2. Após esse período, o processo endêmico-epidêmico manteve-se predominantemente nas grandes regiões metropolitanas do país, contribuindo também para a disseminação da doença para outros municípios (MEDRONHO, 2006).

Em 2002 a situação chegou a ser alarmante, sobretudo nas regiões Sudeste, Nordeste, e Centro-Oeste. Neste período, na região Sul, o Estado do Paraná foi o que apresentou mais notificações de casos suspeitos de dengue. Consolidou-se mais de 700 mil casos notificados. Na maior epidemia de dengue do Brasil, com mais de 1,2 milhão de casos notificados (2002), DENV 1, DENV-2 e DENV-3 co-circulavam (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005; MEDRONHO, 2006; MENDONÇA et al., 2009).

Na década de 2000, houve uma alternância entre os sorotipos predominantes do vírus da dengue (DENV 1, DENV 2 E DENV 3) resultando na ocorrência de ciclos de alta transmissão para cada sorotipo. O pico de transmissão de DEN 3 no país ocorreu em 2002/2003, sendo que no ano de 2003 todos os Estados apresentavam transmissão autóctone da doença, com exceção dos Estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010 b).

Em relação à FHD constatou-se que entre os anos de 2000 e 2003, a faixa etária mais atingida foi dos 30 anos ou mais, seguida pela faixa etária dos 15 a 29

anos (MENDONÇA et al., 2009) A letalidade por FHD se manteve em torno de 5% (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Em 2006, foram confirmados 628 casos de FHD e a ocorrência de 67 óbitos. Ao comparar com o mesmo período de 2005, observou-se um aumento de 39% dos casos de dengue no País. Essa elevação pode ser constatada a partir dos dados registrados nas regiões Sudeste (303%), Centro-Oeste (60%) e Sul (9%). Por outro lado, houve redução do número de casos nas Regiões Norte (-23%) e Nordeste (-17%) (MENDONÇA et al., 2009).

No Brasil, em 2007 foram notificados 559.954 casos de dengue, 1.541 de dengue hemorrágica, sendo que 86% desses casos foram concentrados nos Estados do Ceará, Rio de Janeiro, Maranhão, Pernambuco, Amazonas, Mato Grosso do Sul, Piauí, Goiás, Alagoas, Paraíba e Rio Grande do Norte. Em relação aos óbitos, 64% ocorreram nos referidos Estados (SANT'ANNA, 2008).

O Estado do Paraná também chama a atenção das autoridades sanitárias, pois em dezembro de 2007 mostrou que os casos de dengue subiram 827% na região Sul, em relação a igual período de 2006. Apenas o Paraná foi responsável por 95% desses casos, sendo que as cidades mais atingidas foram Maringá, com 8.356 notificações; Foz do Iguaçu, com 4.630 casos; e Londrina, com 3.777. Os 9 casos de dengue hemorrágica registrados no Sul do país ocorreram no Paraná, sendo cinco fatais (SANT'ANNA, 2008).

No período de 2006 e 2007 ficou evidente a elevação da incidência de FHD na faixa etária de até 15 anos (Mendonça et al., 2009). Os óbitos por dengue

aumentaram de 77, em 2006, para 158, em 2007, no mesmo período (MÁXIMO 2007).

De 1990 a junho de 2008 foram registrados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica 8.885 casos de FHD, dos quais 995 (10,7%) ocorreram entre 1990 e 2000. Os demais (7.980 casos) ocorreram entre 2001 e a primeira metade de 2008, ou seja, após a introdução do DENV 3, resultando em 661 óbitos, com uma letalidade média de aproximadamente 7,4%. Até 2006 os casos de FHD predominavam na faixa etária de 20 a 40 anos de idade, porém em 2007, 53% dos casos concentraram entre menores de quinze anos de idade (TEIXEIRA et al., 2009), mudança que se manteve no primeiro semestre de 2008, quando o ciclo de DENV 2 teve seu ápice em 2008 (BARRETO; TEIXEIRA, 2008; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010 b).

No decorrer de 2009, observou-se a re-emergência do DENV 1 na maioria dos Estados do Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, levando a uma importante transmissão da doença nessas regiões, o que indica a possibilidade de ocorrência de novas epidemias, tendo o DENV 1 como agente causador, pois uma parcela importante da população não esteve em contato com este último sorotipo desde o início da década (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010 b). Neste ano houve redução de 34% comparando com o ano de 2008, além da redução dos casos graves em torno de 63%. Em relação às regiões geográficas, apenas a região Centro Oeste registrou incremento na incidência. A letalidade por dengue no Brasil foi de 3,6% (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a).

Entre os anos de 2000 e 2009, foram notificados cerca de quatro milhões de casos de dengue no Brasil, com destaque para os anos de 2002 e 2008, nos quais ocorreram as maiores epidemias registradas até o momento (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b).

No segundo semestre de 2010 (Figura 6), foi isolado o sorotipo DEN 4 no Estado de Roraima (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010c). Fato ocorrido depois de 28 anos do último registro do vírus no País. Em países vizinhos, onde o sorotipo foi identificado anteriormente, não houve registro de epidemias, fato semelhante foi observado em Boa Vista, o que sugere que o sorotipo 4 não tem poder epidêmico (SBI, 2010). No ano seguinte, 2011, houve a confirmação o isolamento do sorotipo 4 em Manaus/AM e Belém/PA (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011b).



Figura 6. Distribuição espacial por sorotipo circulante isolado, de acordo com a unidade federada. Brasil, 2011.

Fonte: LACEN Estaduais, CGLAB, IEC e FIOCRUZ

No começo do ano de 2011, o Brasil registrou mais de 155 mil casos de dengue, os casos foram concentrados na Região Norte (31,6%) e Sudeste (27%). Sendo que 53% desses foram notificados em cinco Estados: Amazonas, Acre, Paraná, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Além disso, onze casos de dengue tipo 4 foram registrados no Rio de Janeiro. Em relação ao número de mortes foi 44% menor no primeiro semestre do ano quando comparado ao mesmo período em 2010. Os casos graves também apresentaram redução de 45% (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011b).

Em decorrência do processo de endemização da dengue no Brasil, após sua reemergência há 26 anos, vem ocorrendo uma mudança em sua distribuição etária, havendo um progressivo aumento da incidência em menores de 15 anos, além do aumento da incidência das formas graves da doença (MONTEIRO et al., 2009).

A dengue está presente em todos os 26 Estados da Federação e no Distrito Federal. Nas três últimas décadas, sua incidência está em ascensão, em especial no Brasil, que tem contribuído, aproximadamente, com 70% das notificações da doença (SIQUEIRA et al., 2005; LUCENA et al., 2012).

1.9. SITUAÇÃO DA DENGUE NO TOCANTINS

A transmissão da dengue no Estado do Tocantins foi registrada clínica e laboratorialmente pela primeira vez em 1991, momento em que havia no município de Araguaína, um surto de uma doença exantemática de etiologia desconhecida. Posteriormente foi confirmado que se tratava do vírus da dengue, sorotipo DEN-2. (VASCONCELOS et al, 1993).

No Estado do Tocantins, epidemias consecutivas e ininterruptas vêm ocorrendo, com anos epidêmicos e surtos de menor proporção, o que causa uma sobrecarga na rede de atendimento da saúde pública e alto custo financeiro e social (TOCANTINS, 2011).

Neste Estado o período de maior transmissão da dengue ocorre nos meses de janeiro a abril, período caracterizado como estação chuvosa (Tocantins, 2011).

Em 2010, foram notificados 17.1294 casos de dengue desses 55% dos casos da dengue notificados estão concentrados em apenas 5 dos 139 municípios do Estado (Palmas, Porto Nacional, Paraíso do Tocantins, Araguaína e Colinas do Tocantins), constituindo um grupo de alto risco de epidemia da dengue no Tocantins (TOCANTINS, 2011).

O vetor da dengue está presente em 97% dos municípios do Estado, com a circulação predominante do sorotipo DEN 1. A doença varia entre as 15 regiões de saúde com níveis endêmicos-epidêmicos (TOCANTINS, 2011).

1.10. MEDIDAS DE PREVENÇÃO

1.10.1 – Controle do Vetor

Com o advento do êxodo rural para os grandes centros urbanos mais de 80% da população brasileira vive hoje em área urbana. Em decorrência dessa situação, as cidades são pressionadas e não conseguem oferecer condições satisfatórias e de habitação adequados e nem de saneamento básico, sobretudo a esta parcela da população que fixam moradia na periferia dos centros urbanos.

Aproximadamente 20% da população urbana vive em favelas, invasões, mocambos ou cortiços. Em tais lugares quando existem, o abastecimento de água e a coleta de dejetos, estes são irregulares, induzindo os moradores a armazenar água para consumo em tonéis, contribuindo para formação de criadouro potencial para a

reprodução e manutenção do ciclo do mosquito vetor (TAUIL, 2002; COELHO, 2008 PAHO, 2010). As cidades de pequeno e médio porte já se inserem neste padrão, visto que apresentam fatores como a degradação ambiental e a queda da qualidade de vida que se agravam à proporção que se intensifica tal urbanização, embora em níveis inferiores aos dos centros metropolitanos (ARAÚJO; NUNES, 2005).

O controle integrado de vetores requer a atuação de determinados componentes, tais como: vigilância, redução da fonte (ou manejo ambiental), controle biológico, controle químico com uso de inseticidas e repelentes, armadilhas e manejo da resistência a inseticidas. No entanto, a utilização de inseticidas deve ser vista como uma ferramenta complementar à vigilância e às ações de redução de criadouros (BRAGA; VALE, 2007a; TIMERMAN et al., 2009).

O monitoramento de fatores de risco biológico relacionados aos vetores de doenças tem como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinados territórios. Para tanto, utiliza-se da vigilância entomológica e epidemiológica que desenvolvem ações coordenadas. Cabe a esta avaliar a incidência e a prevalência dessa doença a fim de propor medidas de intervenção e avaliar o impacto das ações realizadas e àquela produzir informações sobre a presença do vetor, como: índice de infestação, características biológicas do mosquito, tais como susceptibilidade aos inseticidas e aos vírus, bem como, avaliação da eficácia dos métodos das ações de controle – químico, biológico ou físico (BRAGA E VALE, 2007b).

Para mensurar a densidade larvária do *A. aegypti* é feito o cálculo do Índice de Infestação Predial (IIP). Os IIP e pluviométrico são informações úteis como

indicadores na transmissão da dengue, bem como na intervenção com medidas de controle. Contudo, há de se considerar múltiplos fatores condicionantes e determinantes como temperatura, sazonalidade, comportamento do vetor, aspectos sócios culturais e imunológicos da população (CÔRREA et al; 2005; SOUZA et al., 2010;).

Embora a pluviosidade não seja fator determinante do desaparecimento do mosquito porque não depende exclusivamente dos criadouros que se formam durante o período chuvoso. A continuidade do *A. aegypti* no período seco ocorre por meio de criadouros artificiais permanentes, como caixas d'água destampadas e caixas de passagem do sistema hidrossanitário. Dessa forma, o mosquito sobrevive em densidade baixa, mas o suficiente para manter a transmissão contínua, embora em declínio (SOUZA et al, 2010). Daí a importância de um trabalho ininterrupto no controle da dengue e não somente durante os períodos de alta pluviosidade.

O controle da dengue deverá ser feito de forma compartilhada entre os setores públicos os demais setores da sociedade (TAUIL, 2001; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Requisito indispensável que dificulta a proliferação do vetor é a existência de habitação adequada, urbanização de forma planejada, coleta regular do lixo, abastecimento de água encanada e educação em saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; CATÃO, 2011; CONEGLIAN et al., 2012).

Outro aspecto importante a ser considerado é a contribuição do monitoramento da susceptibilidade das populações de *A. aegypti* aos inseticidas, a para que sejam definidas estratégias racionais de controle com base em

conhecimento detalhado sobre o perfil da resistência (BRAGA; VALE, 2007b; TIMERMAM et al., 2009).

Presume-se que a efetividade do controle do vetor depende das condições sanitárias e ambientais adequadas, assim como, do controle vetorial da doença que está sendo negligenciada em favor de uma abordagem do problema que privilegia tão somente a ação individual, sem considerar a sua especificidade. Considerando que existe variabilidade natural da resposta humana às recomendações de conduta preventiva, parece nos que essa omissão pode implicar na ocorrência de comportamentos nos domicílios que, embora considerados preventivos pelos moradores, não caracterizam necessariamente uma ação efetiva (JARDIM; SHALL, 2009).

Vale ressaltar que o setor saúde não é o único responsável pela prevenção e controle da dengue. E, visando minimizar seus danos, são necessários esforços de todos os setores (públicos, privados e comunitários). A intersetorialidade, na qualidade de ferramenta de políticas públicas saudáveis e de promoção da saúde, extrapola os limites do aparelho estatal e exige maior articulação deste com a população (LENZI; COURA, 2004; LIMA; VILASBÔAS, 2011).

Essa situação requer um esforço conjunto da sociedade e do poder instituído, buscando mecanismos de educação/conscientização que melhorem a vida da população na medida em que o meio ambiente é encarado como bem e direito global (KOURI, 2006; CÂMARA et al., 2007; SAN MARTÍN, 2007).

1.10.2 – Educação e saúde

Observa-se que as práticas de comunicação e educação realizadas para o controle da dengue possuem modelagem centralizada, vertical e unidirecional, orientadas pela visão de que informações e conhecimentos estão concentrados e devem ser difundidos, e de que a comunicação é uma questão de aperfeiçoamento de técnica de transmissão de mensagens e de adequação de linguagem (CHIARAVALLOTTI et al., 2002; RANGEL, 2008).

Muito embora o aperfeiçoado sistema de divulgação e difusão usados para informar a população sobre a doença dengue e as medidas de controle não tem sido eficaz para o controle da doença, como foi demonstrado em um estudo realizado sobre temas conhecimentos, atitudes, crenças, práticas e representações populares a respeito da dengue, no período de 1999 a 2002, evidenciou-se que às grandes proporções de respostas corretas sobre a doença e suas formas de prevenção não correspondiam melhor controle sobre os criadouros (CLARO et al., 2004).

Certamente, a mídia, apesar de seu potencial informativo/educativo, privilegia informações de caráter de denúncia, sem aprofundar fatores determinantes da situação de saúde, mas contribui para a confusão e alarmismo reativo da população do que para assegurar o acesso a informações (FRANÇA et al., 2004).

Parece que as formas como as informações sobre o controle da dengue, não tem atingido os indivíduos de forma mais homogênea como demonstrado no estudo realizado na Região Norte, município de Almas em Tocantins, que de forma geral, grande parte da população afirma saber o que é dengue e sua forma de transmissão,

e a reconhece como um problema grave. Entretanto existe uma menor proporção de indivíduos que diz ser a dengue transmitida pelo banho de chuva ou por beber água, mostrando que ainda persistem equívocos em relação às formas de transmissão. (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007b).

A informação é uma estratégia de intervenção que ainda se encontra distante da realidade social, é preciso que seu acesso seja assegurado de forma simples e clara para ser compreendido pelo maior número de pessoas, fato que pode contribuir para uma prevenção mais efetiva e que a mesma deve ser veiculada durante todo o ano para evitar a falsa idéia de que a dengue só ocorre no verão (LENZI; COURA, 2004).

O conteúdo da informação e a forma como a mesma é transmitida à população em geral, parece ser feita sem considerar fatores como os sócio/culturais das populações alvo, como ficou demonstrado em um estudo realizado na Região Nordeste, Icaraí, Caucaia – CE. Este estudo analisou as informações colhidas sobre a dengue, e constatou que a apreensão dos conteúdos sobre a educação em saúde foi ineficaz para impactar a doença dengue. O estudo, também destacou diversos aspectos quanto à sua prática, como: fragilidade e ações pontuais; conteúdo das mensagens educativas distantes da realidade local; estratégias autoritárias e coercitivas, além de converter as pessoas, os receptores, em meros receptáculos de mensagens taxativas (SALES, 2008).

Outros autores comentam que as campanhas privilegiam a visão de que a dengue é causada pelo mosquito *A. aegypti*, enfatizando-se então informações sobre

o vetor e sinais e sintomas clínicos, contribuindo para fortalecer a visão unicausal da doença na população, obscurecendo a relação água/vetor (na fase larvária) e com outros fatores socioambientais e contribuindo para valorizar o tratamento em detrimento da prevenção (CHIARAVALLOTI et al., 2002; LEFEVRE Et al., 2004).

Nesse sentido, é preciso considerar que a introdução de inovações nas práticas de comunicação e educação em saúde em geral, e na dengue em particular, é um grande desafio, pois aponta para mudanças na cultura, isto é, nas formas de realizar essas práticas no sistema de saúde brasileiro; e alguns desses desafios estão intimamente ligados ao processo de construção desse sistema, de forma democrática, descentralizada e eficiente (RANGEL, 2008).

1.10.3. Perspectivas de vacina

Nenhuma droga antiviral específico contra a dengue está disponível, mas apenas o tratamento sintomático (GOMÉZ DANTÉS; WILLOQUET, 2009; GURUGAMA et. al, 2010; VERDEAL et al., 2011; SIMONS et al., 2012).

O vírus da dengue foi identificado há mais de 70 anos, por outro lado, ainda não foi disponibilizada uma vacina para fornecer proteção contra todos os quatro sorotipos (INNIS; ECKELS, 2003; STEPHENSON, 2005).

Nos últimos anos, muitas tentativas têm sido feitas para produzir a vacina contra o vírus da dengue, alimentada pelo crescente reconhecimento do ônus da doença (SIMONS et al., 2012). No entanto, das poucas tentativas poderiam superar a interação incomum entre resposta imunológica humana e vírus da dengue. Baseado nisto, em 2001 a OMS tomou a iniciativa para fixar o progresso para o

desenvolvimento de vacinas reunindo diferentes centros de fase III de ensaios sob uma cobertura única da Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) (STEPHENSON, 2005).

Várias organizações têm utilizado diferentes tecnologias moleculares para o desenvolvimento de vacinas da dengue. Podemos citar duas vacinas, ambas usando vírus atenuados, primeiro por Mahidol University, Tailândia e segundo por Walter Reed Army Institute of Research, EUA, estão em estágio avançado de desenvolvimento. A vacina tetravalente Thai, licenciado pela Aventis Pasteur, tem mostrado 80% a 90% de soroconversão em crianças, contra todos quatro sorotipos, após duas doses. Mesmos resultados de soroconversão foram mostrados em voluntários adultos por, Glasko Smith Kline vacina tetravalente licenciada nos EUA. No entanto preocupações têm sido levantadas sobre possível desequilíbrio entre resposta imunológica gerada para diferentes antígenos, o que pode levar para melhorar a proteção incompleta ou a gravidade da doença. A vacina com vírus atenuado adicional pode também atingir virulência por mutação (STEPHENSON, 2005).

Um candidato a vacina recombinante quimérico foi desenvolvido pela Acambis e licenciado para a Sanofi Pasteur. Em testes foi observado a soro-conversão para 3 dos 4 sorotipos, após a inoculação inicial. O Sanofi Pasteur vacina ChimeriVax-DEN1-4 foi testado em adultos, adolescentes e crianças nos Estados Unidos, Filipinas e México (LANG, 2009;. MORRISON et al, 2010). Os resultados indicam que a maioria absoluta dos eventos adversos foi de leve a moderado e transitório após a primeira dose de imunização. Dados de ensaios clínicos também indicaram

que as taxas de soroconversão após 3 doses de imunização ChimeriVax-DEN1-4 foram de 100% em adultos norte-americanos, 77-92% em mexicanos na faixa etária de 2-45 anos e 88% -100% em mexicanos na faixa etária de 2 - 5 anos (LANG, 2009; MORRISON et al, 2010). Depois de receber três doses ao longo de 15 meses, todos os participantes soroconverteram contra todos os quatro sorotipos (MORRISON et al., 2010).

Muitas preocupações têm sido levantadas sobre o custo e eficácia da utilização da vacina em comparação com os tratamentos convencionais da dengue. Estudos apontaram que a vacina foi mais rentável, onde a mesma custaria US \$ 0,50 e o custo do tratamento U\$ 139 (SHEPARD et. al, 2004). Considerando que a maioria dos países com surtos endêmicos são países em desenvolvimento, justifica-se a necessidade de uma vacina contra a dengue ser de baixo custo (MURREL et al., 2011).

A relação custo-eficácia é o contexto específico, portanto cada país individualmente deve cuidadosamente considerar todos os componentes importantes, como a incidência da doença, custo do tratamento, custos médicos diretos, custos indiretos, o custo da vacina, o custo da imunização, o custo de tratamento dos efeitos colaterais da vacina e demais custos, antes de chegar a qualquer decisão relativa quanto ao seu uso. O fato é que o desenvolvimento de vacinas eficazes em conjunto com a ampla implementação da Estratégia de Gestão Integrada de Prevenção da Dengue, parecem ser as abordagens mais promissoras para o controle da doença (SAN MARTIN, 2007).

Aliado ao grande desafio para os governos e líderes em geral no século XXI que melhorar as condições de vida, o nível socioeconômico da população, estruturar os sistemas de saúde pública e melhorar a eficácia dos programas de controle da dengue, são as ações mais importantes para o enfrentamento da dengue, caso contrário, o referido século será o de maior morbidade por dengue, febre hemorrágica da dengue e síndrome de choque do dengue (TORRES, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Analisar a epidemiologia dos casos confirmados da dengue em cidades do Estado do Tocantins com mais de 100.000 habitantes numa série histórica de 11 anos, compreendendo o período de 2000 a 2010.

2.2. Objetivos específicos:

- Identificar as características demográficas (sexo, faixa etária, zona de residência, raça/cor) dos casos notificados e confirmados da dengue;
- Calcular o coeficiente de incidência dos casos confirmados da dengue;
- Investigar a correlação entre os casos confirmados da dengue e o número de internações por este agravo;
- Investigar a correlação entre o número de internações por dengue e o número de casos graves;
- Descrever os sorotipos circulantes identificados;
- Investigar a correlação entre o índice de infestação predial e o coeficiente de incidência da dengue;
- Investigar a correlação entre os fatores ambientais como temperatura anual média e precipitação pluviométrica média com o coeficiente de incidência anual da dengue.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico e longitudinal com a utilização de dados secundários referentes ao período de 2000 a 2010.

A análise dos dados descritivos deste estudo considerou somente os casos confirmados.

3.2 Fonte e Coleta de dados

Para classificação dos casos da dengue, foram utilizadas fontes secundárias de informação através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde, que inclui dados de identificação e variáveis constantes previstas na ficha individual de investigação da dengue.

As variáveis referentes ao Índice de Infestação Predial (IIP) de cada localidade foram obtidas no Sistema de Informação de Febre Amarela e Dengue (SISFAD); as informações sobre as localidades estão disponibilizadas no Sistema de Informação de Localidades (SISLOC); o registro sobre internações foram extraídas do Sistema de Informação de Hospitalar (SIH). Outras informações adicionais foram oriundas da Gerência do Núcleo de Dengue e Febre Amarela da Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins (SESAU-TO).

Os dados referentes ao isolamento viral e sorotipagem durante o período do estudo foram obtidos no Laboratório Central de Saúde Pública do Tocantins (LACEN-TO). A técnica utilizada para o isolamento viral realizada no Laboratório Central de Saúde Pública do Tocantins é feito por meio da cultura de vírus em células C6/36.

Em relação à pesquisa sorológica foi utilizado o teste ELISA de captura de anticorpos IgM.

As estimativas populacionais que foram empregadas como denominadores para o cálculo do coeficiente de incidência da doença, foram obtidas no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Neste estudo, a sazonalidade foi considerada dois períodos, o de chuva que compreende o período de outubro a abril e o da seca que compreende o período de maio a setembro. Foram consideradas as médias de temperatura em graus Celsius e de precipitação pluviométrica em milímetros que foram fornecidas pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET).

3.3 Ocorrência dos Casos da Dengue

A classificação clínica dos casos da dengue adotada foi estabelecida pelo Ministério da Saúde, assim descritas:

Caso suspeito de DC: é todo paciente que apresente doença febril aguda com duração de até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sintomas, como: cefaléia, dor retroorbitária, mialgias, artralgias, prostração ou exantema, associados ou não a presença de hemorragias. Além de ter estado nos últimos quinze dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão da dengue ou tenha presença de *A. aegypti*. É importante salientar que todo caso suspeito de dengue é obrigatório sua notificação (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Caso confirmado de DC: por critério laboratorial, ou seja, todo caso suspeito com exame laboratorial específico confirmatório de infecção pelo vírus da dengue,

por meio de: isolamento viral, histopatológico, imunohistoquímica, sorologia; ou por critério clínico-epidemiológico método utilizado em períodos epidêmicos onde ocorra a presença de outros casos da dengue confirmados por exames laboratoriais específicos na área (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Para efeitos deste estudo, DCC, FHD e SCD foram considerados como casos graves, definidos a seguir:

É considerado como caso confirmado de DCC todo caso grave que não se enquadra nos critérios estabelecidos pela II para classificar o caso como FHD e quando a classificação de DC for insatisfatória. A presença de um dos achados a seguir caracteriza o quadro como grave: alterações graves do sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática; plaquetopenia igual ou inferior a $50.000/\text{mm}^3$, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global inferior ou igual a $1.000/\text{mm}^3$, óbito. Como a dengue com complicação é considerada um caso grave da doença, os protocolos do ministério da saúde deixam claro que a confirmação desses casos deve ocorrer apenas pelo critério laboratorial (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

FHD é o caso confirmado laboratorialmente e com todos os critérios presentes a seguir: febre ou história de febre recente de até sete dias com pelo menos dois sintomas a seguir: cefaléia, dor retroorbitária, mialgias, artralgias, prostração ou exantema, associados, ter estado nos últimos quinze dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão da dengue ou tenha presença do vetor; além de apresentar trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$); manifestações hemorrágicas espontâneas ou

induzidas e extravasamento de plasma que pode ser evidenciado através de derrame cavitário, hipoproteinemia e hemoconcentração. A síndrome do choque da dengue – SCD é definida quando o paciente apresenta choque profundo com pressão arterial inaudível e pulso imperceptível (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Casos suspeitos de DCC ou FHD com exames específicos negativos para dengue ou não realizados como: sorologia, isolamento viral, histopatológico, imunohistoquímica não foram considerados para este estudo.

O critério adotado para confirmação dos casos da dengue clássica foram clínico/epidemiológico/laboratorial, enquanto que os casos graves foram considerados o critério laboratorial.

As variáveis selecionadas para o estudo foram: sexo, faixa etária subdividida em: ≤ 1 ano, 1 - 4 anos, 5 - 9, 10 – 19, 20 – 39, 40 – 59, 60 e + e zona de residência urbana, rural, urbana e rural. Todas as variáveis elencadas foram extraídas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

O registro do número de internações foram obtidos no Sistema de Informação Hospitalar – SIH.

O coeficiente incidência da dengue foi classificado de acordo com o Programa Nacional de Controle da Dengue em baixa (até 100 casos por 100.000 habitantes); média (101 a 299 casos por 100.000 habitantes); e alta (acima de 300 casos por

100.000 habitantes). Para o cálculo do coeficiente de incidência foi utilizada a seguinte fórmula:

$$CI = \frac{\text{Número de casos novos da dengue confirmados em residentes}}{\text{população total residente}} \times 100.000 \text{ hab.}$$

3.4. Densidade Vetorial

A ocorrência dos casos confirmados da dengue foi correlacionada de acordo com o Índice de Infestação Predial - IIP. Os dados relativos aos IIP do vetor *A. aegypti* foram obtidos através do SISFAD. Os dados são inseridos no sistema semanalmente através do resumo semanal preenchido pelos Agentes de Controle de Endemias.

O IIP corresponde à proporção de imóveis com larvas do *A. aegypti* em relação ao total de imóveis inspecionados. De acordo com normas do Ministério da Saúde, o IIP é classificado em: satisfatório (<1%), situação de alerta (1% a 3,9%) e risco de surto (>3,9%). Para se obter os índices de infestação utiliza-se a seguinte fórmula de cálculo:

$$IIP = \frac{\text{Nº de imóveis com } A. aegypti \times 100}{\text{Nº de imóveis inspecionados}}$$

3.5. Sazonalidade

Para análise da distribuição sazonal dos casos da dengue foram correlacionados dados referentes aos casos confirmados da dengue com a

precipitação pluviométrica média e temperatura média, na estação chuvosa e seca. Sendo que a estação chuvosa foi considerado o período que compreende os meses de outubro a abril e o da estação seca que compreende os de maio a setembro. Os dados foram disponibilizados pelo Instituto Nacional de Meteorologia – INMET.

3.6 Critério de inclusão

Municípios com população acima de 100.000 habitantes.

3.7. Localização do estudo

O Estado do Tocantins possui uma superfície total de 277.620,914 km², possui 139 municípios e apresenta clima tropical semi-úmido. Em 2010 sua população era de 1.373.551 habitantes (IBGE, 2010a).

Está localizado na Região Norte, exatamente no centro geográfico do país, condição que lhe possibilita fazer limite com Estados do nordeste, centro-oeste e do próprio Norte. O Tocantins é um dos nove Estados que formam a região Amazônica. Sua vegetação de cerrado (87% do território) divide espaço, sobretudo, com a floresta de transição amazônica. Possui temperatura média anual entre 25° C a 29° C; precipitação pluviométrica média anual de 1.200 mm a 2.100 mm (TOCANTINS, 2008). A umidade relativa do ar apresenta uma média anual de 76% em toda área que compõe o Estado. Ao Norte do paralelo 6°S, a umidade relativa do ar registra valores mais elevados, superando 85% no período de dezembro a maio, permanecendo ainda com valores altos nos demais meses do ano. Na parte central do Estado, a média está em torno de 75%. No extremo Sul, a média anual fica em

torno de 68,5%, reduzindo nos meses secos para valores entre 40% a 50% (TOCANTINS, 2010).

Para este estudo, de acordo com o critério de inclusão foram definidos como local de estudo os municípios de Araguaína e Palmas (Figura 7).

O município de Araguaína ocupa a área de 4.000,40km². Atualmente apresenta uma população de 150.520 habitantes, de acordo com o Censo 2010. Está subdividida em 110 bairros. Clima predominante tropical, com temperatura média máxima de 32°C e mínima de 20° C. Pluviometria - estação definida de chuvas entre os meses de novembro e maio, e uma estação seca entre os meses de junho a outubro, com precipitação anual acima de 1.700 mm, distante cerca de 350 km da capital, Palmas (IBGE, 2011).

O município de Palmas é o mais novo município brasileiro, sendo a capital do Estado do Tocantins. Após 23 anos, a população registrada é de 242.070 habitantes. Apesar de uma desaceleração, Palmas tem um crescimento econômico de 8,7%, maior do que o índice nacional e do Tocantins. Para a regionalização climática, em todo o território do Município de Palmas predomina o clima tropical. A distribuição sazonal das precipitações pluviais está bem caracterizada acusando, no ano, dois períodos bem definidos: a estação chuvosa de outubro a abril com temperatura média que varia entre 22° e 28°C, com ventos fracos e moderados e a estação seca nos meses de maio a setembro com temperatura média que varia entre 27° e 32°C e tem como temperatura máxima 41°C.



Figura 7. Mapa do Estado do Tocantins, focando as unidades de análise, Araguaína e Palmas. Tocantins, 2012

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A correlação de Pearson foi utilizada para analisar a associação entre a pluviosidade média e temperatura média em relação aos casos confirmados da dengue; internações e casos graves com os casos confirmados da dengue;

correlação entre o índice de infestação predial e o coeficiente de incidência da dengue, visando identificar um padrão de variação conjunta entre essas variáveis.

Foi utilizado o teste χ^2 aplicado para demonstrar a existência do aumento do coeficiente de incidência dos casos da dengue ao longo do período analisado. Utilizou-se ainda, o teste χ^2 para analisar as diferenças na proporção de casos por sexo, faixa etária, zona de residência e raça/cor. As diferenças foram consideradas significativas quando a probabilidade (p) do erro foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

5. GERENCIAMENTO DO BANCO DE DADOS.

Para a entrada de dados, processamento e análise estatística foram utilizados o programa Tabwin versão 3.6B, BIOESTAT 5.0 e o Microsoft Excel versão 2007. O primeiro passo foi exportar os dados do SINAN e do SISFAD para o programa Tabwin. A partir daí foi tabulado as variáveis selecionadas para o estudo, utilizou-se ano da notificação na coluna e na linha as seguintes variáveis: sexo, faixa etária (RIPSA 6 - Rede Interagencial de Informações para Saúde), zona de residência, raça/cor, classificação do caso e casos confirmados. Para obtenção dos dados para o cálculo do IIP – Índice de Infestação Predial foi selecionado na linha o ano e na coluna os seguintes incrementos: imóveis inspecionados e total de imóveis com *A. aegypti*. Após esta tabulação utilizou-se o Bioestat para realizar os testes estatísticos e o Microsoft Excel foi utilizado para confecção dos gráficos. Em relação aos fatores ambientais, clima e temperatura, foi utilizado apenas o Bioestat 5.0.

6. RESULTADOS

No período de estudo de 2000 a 2010 foram notificados 48.246 casos suspeitos de dengue, sendo confirmados 23.614 (48,9%). Dos casos em que houve confirmação, a maior prevalência da doença ocorreu entre os indivíduos do sexo feminino (54,3%). A faixa etária de maior prevalência ocorreu entre 20 a 39 anos (46,8%). A zona urbana foi o local de maior registro de casos da dengue (98,4%) e a prevalência foi maior entre aqueles da raça parda (51,5%). A diferença entre as variáveis estudadas foi significativa ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das variáveis demográficas dos casos notificados e confirmados de dengue em Palmas e Araguaína no período de onze anos. Tocantins, 2000 a 2010

Casos	Notificados		Confirmados		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	22.739	47,0	10.796	45,6	
Feminino	25.501	52,9	12.815	54,3	<0,05
Ignorado	6	0,1	3	0,1	
Total	48.246	100	23.614	100	
Faixa Etária	n	%	n	%	p
<1 Ano	579	1,2	207	0,9	
1-4	1817	3,8	810	3,4	
5-9	3322	6,9	1558	6,6	
10-19	9635	20,0	4803	20,3	
20-39	22433	46,5	11054	46,8	<0,05
40-59	8588	17,8	4334	18,4	
60 e +	1872	3,9	848	3,6	
Total	48246	100	23614	100	
Zona Residência	n	%	n	%	p
Urbana	47108	97,6	23243	98,4	
Rural	611	1,3	145	0,6	
Urbana/Rural	362	0,8	147	0,6	<0,05
Ign/Branco	165	0,3	79	0,3	
Total	48246	100	23614	100	
Raça	n	%	n	%	p
Branca	12594	26,1	6668	28,2	
Preta	2902	6,0	1428	6,0	
Amarela	1197	2,5	600	2,5	
Parda	26231	54,4	12157	51,5	<0,05
Indígena	188	0,4	103	0,4	
Ign/Branco	5134	10,6	2658	12,0	
Total	48246	100,00	23614	100	

Valor de p = significância a 5% teste qui-quadrado

* = Área rural com aglomeração populacional que se assemelha à uma área urbana.

Fonte: Sinan/ Sesau-TO (2000 a 2010)

O coeficiente de incidência da dengue apresentou comportamentos diferentes no período analisado (2000 – 2010), sendo que o período com maior incidência da

dengue ocorreu entre os anos de 2007 a 2010, com destaque para o ano de 2007 cuja prevalência foi de 1.647/ 100.000 habitantes. Observa-se um declínio nos anos posteriores, no entanto, em 2010 a incidência encontra-se em ascensão, configurando um aumento de 89% dos casos da dengue comparando com o ano anterior (Figura 8). Durante o período do estudo, foi demonstrado que houve aumento do coeficiente de incidência dos casos de dengue ($p < 0,05$).

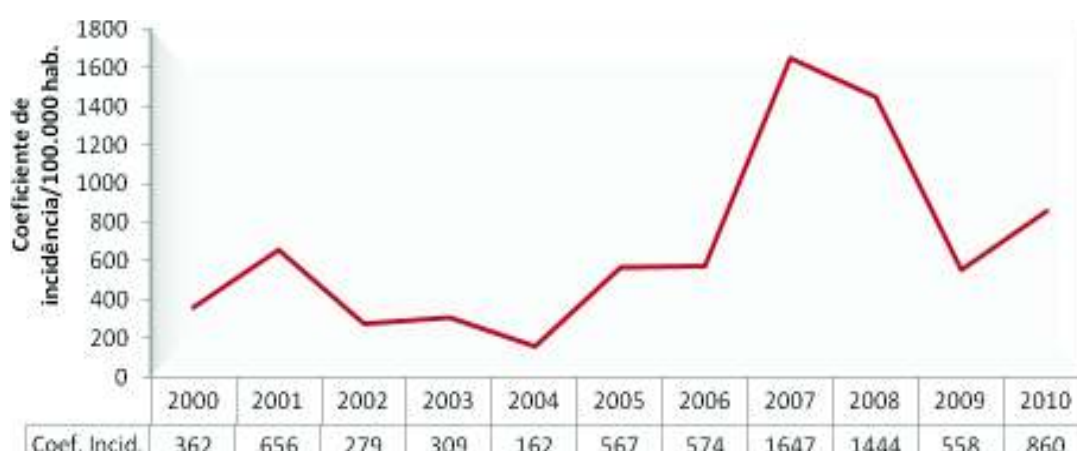


Figura 8. Coeficiente de incidência da dengue por ano de notificação em Palmas e Araguaína, Tocantins, 2000 a 2010
Fonte: Sinan/Sesau/TO

Observa-se uma tendência de aumento das internações conforme ocorre aumento dos casos confirmados da dengue ($p < 0,05$), com exceção dos anos de 2007 e 2010. No período do estudo foram confirmados 23.614 casos da dengue, dos quais 897 foram internados (3,7%). Dos pacientes que foram internados ($n=118$), 13% foram classificados como casos graves e que no ano de 2008 ocorreu a maior prevalência (Figura 9).

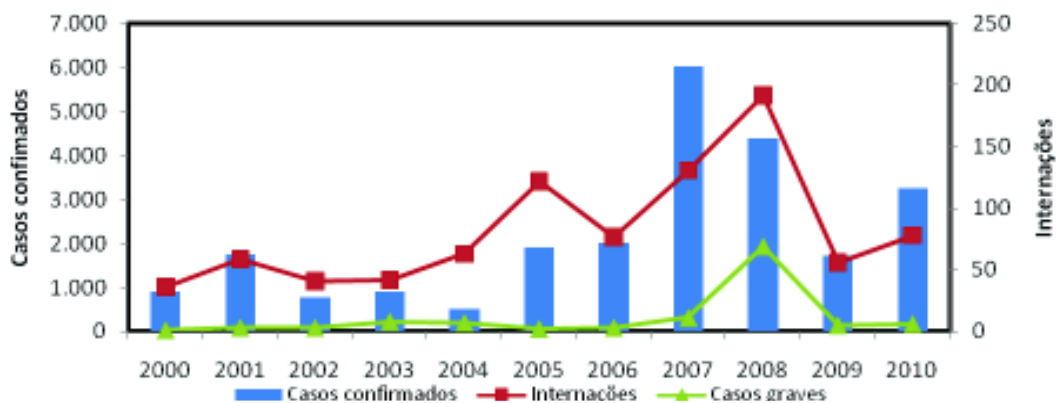


Figura 9. Casos confirmados da dengue, internações e casos graves em Palmas e Araguaína, Tocantins, 2000 a 2010
Fonte: Sinan/SIH-TO

Houve associação positiva e significativa entre os casos confirmados e número de internações ($r=0,77$) ($p<0,05$), revelando que há uma tendência de aumento das internações à medida que ocorre aumento dos casos confirmados (Figura 10).

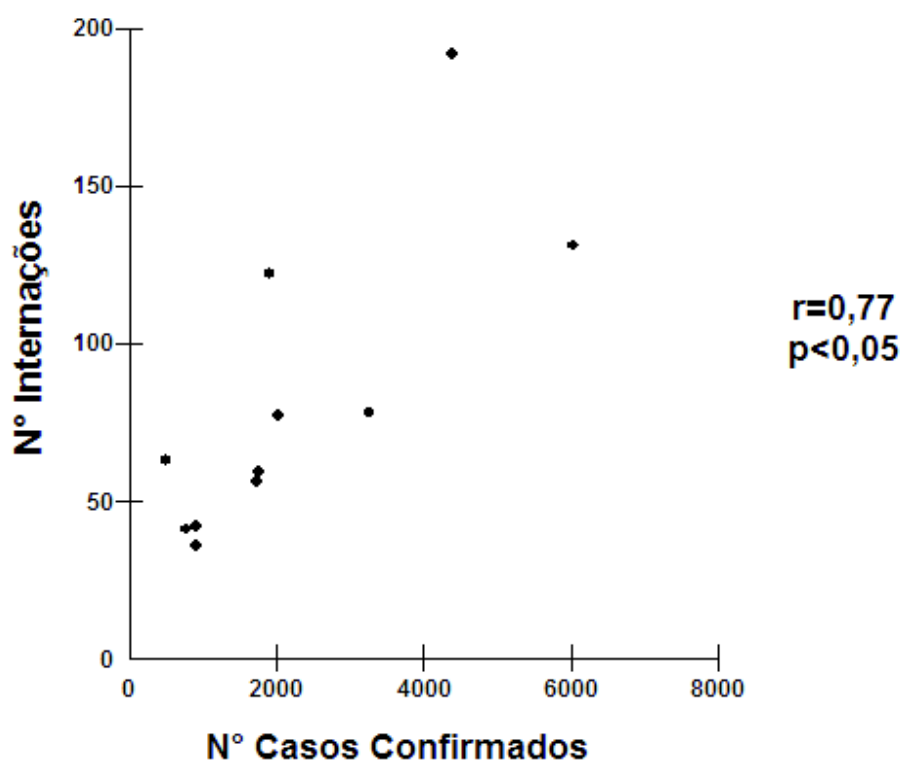


Figura 10. Associação dos casos confirmados e internações em Palmas e Araguaína. Tocantins, 2000 a 2010
Fonte: Sinan/Sesau/TO

Houve associação positiva e significativa entre as internações e casos graves ($r=0,79$) ($p<0,05$), revelando que há uma tendência de aumento das internações à medida que ocorre aumento dos casos graves (Figura 11).

Não houve associação significativa entre os casos confirmados e casos graves.

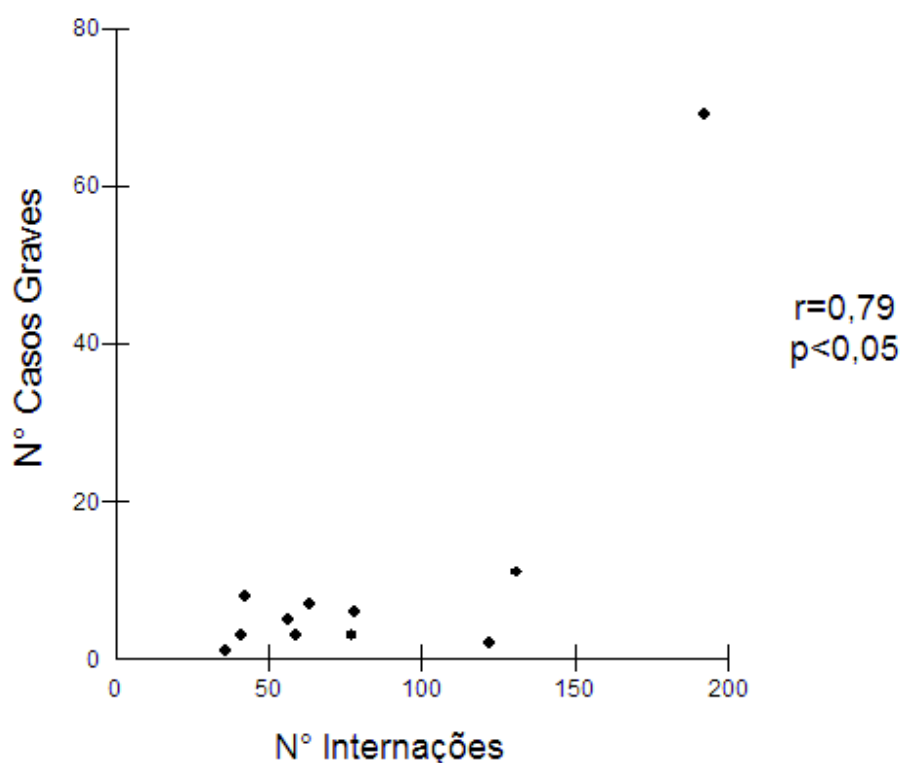


Figura 11. Associação das internações e casos graves da dengue em Palmas e Araguaína, Tocantins, 2000 a 2010
Fonte: Sinan/Sesau/TO

A classificação dengue grave correspondeu 0,5% dos casos confirmados da doença, e a sua prevalência variou durante o período do estudo, porém com maior prevalência no ano de 2008.

Foram processadas 859 amostras, destas 8,5% foram positivas para os sorotipos 1, 2 e 3. Os sorotipos 1 e 2 começaram a ser isolados em 2002. A introdução do sorotipo 3 ocorreu em 2003, o que resultou na co-circulação dos sorotipos 1 e 3. Não houve isolamento viral em 2004. No entanto, o sorotipo 2 e 3 persistiram por dois anos consecutivos (2005 e 2006), com pouco registro de casos graves. O sorotipo 3, circulou sozinho em 2007, período este em que aumentou a

notificação dos casos graves (n= 11) em relação ao ano anterior. Em 2008 foi registrado o maior número de casos graves (n= 69) com a co-circulação do sorotipo 2 e 3. Após seis anos do isolamento do sorotipo 1, o mesmo reemergiu em 2009, ano em que também houve a co-circulação do sorotipo 2. O sorotipo 1 permaneceu como único agente responsável pelos casos de dengue em 2010. Nos últimos dois anos (2009 e 2010) houve redução dos casos graves (Figura 12).

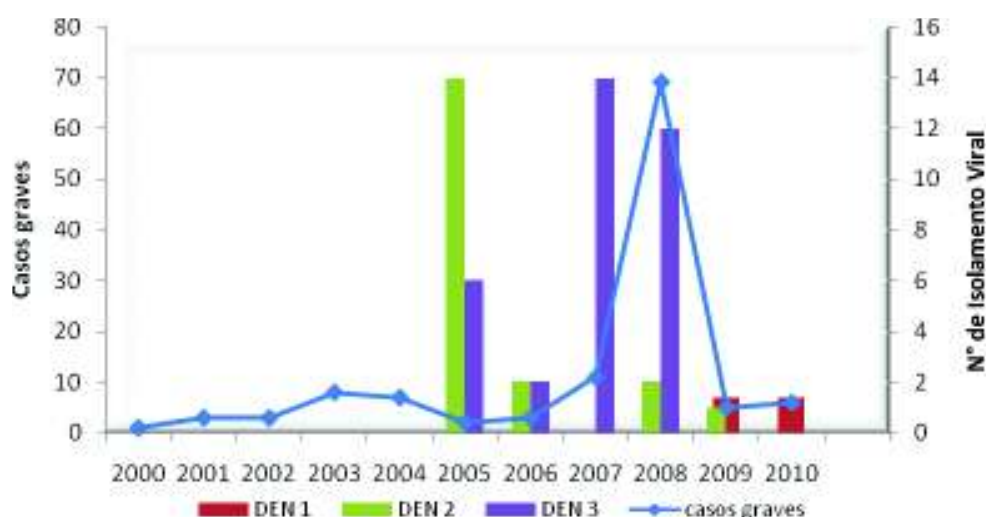


Figura 12. Distribuição dos casos graves da dengue, segundo o sorotipo circulante em Palmas e Araguaína. Tocantins, 2000 a 2010
Fonte: Sinan/Sesau/Lacen/TO

De acordo com o diagrama de controle da endemia no Estado, a incidência não ultrapassou o limite dos casos esperados, permanecendo a ocorrência da doença, sob controle (Figura 13).

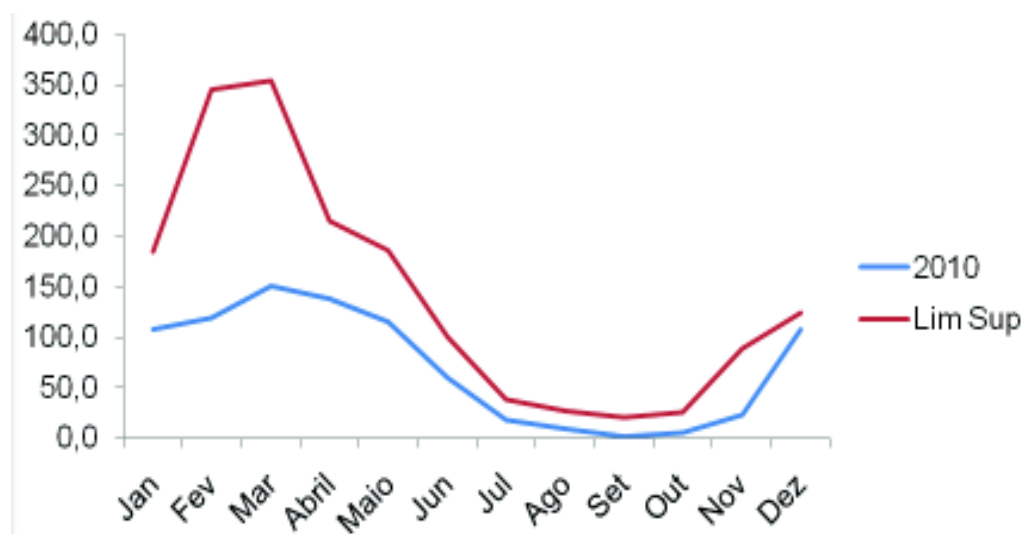


Figura 13. Diagrama de Controle da Dengue em Palmas e Araguaína. Tocantins, 2010

No período de 2001 a 2005 o índice de infestação predial foi considerado satisfatório $>1\%$. Enquanto que no período de 2006 a 2010, o índice de infestação predial foi superior a 1% caracterizando situação de alerta, período este em que houveram os maiores coeficientes de incidência todos superiores a 500 casos por 100.000 habitantes, com o maior pico em 2007 que apresentou um coeficiente de incidência de 1.647 casos por 100.000 habitantes. Vale ressaltar que não foi registrado índice de infestação predial superior a $3,9\%$ que caracteriza risco de surto (Figura 14).

Ao analisar a ocorrência de casos da dengue em relação ao Índice de Infestação Predial, entre os anos 2001 a 2010, foi observada associação positiva, porém, não significativa ($r= 0,59$ $p>0,05$). O ano 2000 não foi analisado, devido à inexistência de registro de informação do serviço de campo.

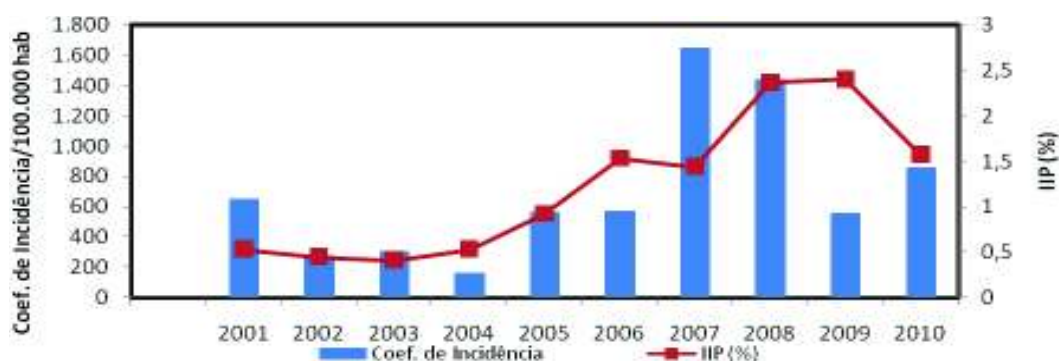


Figura 14. Distribuição do coeficiente de incidência da dengue, e o índice de infestação predial em Palmas e Araguaína. Tocantins, 2001 a 2010
 Fonte: Sinan/Sesau/Sisfad/TO

Os maiores coeficientes de incidência de casos da dengue concentraram-se no período em que houve maior precipitação pluviométrica média, cuja variação foi de 207 mm a 279 mm, na estação chuvosa, assim como o coeficiente de incidência da dengue que variou de 128 a 1.403 casos por 100.000 habitantes. A tendência da transmissão da dengue, na estação da seca é de declínio, neste período, a precipitação pluviométrica média foi menor, variou entre 13 mm a 70 mm, com conseqüente redução no coeficiente de incidência da dengue que variou de 32 a 286 casos por 100.000 habitantes. Não houve associação significativa entre a precipitação pluviométrica média e o coeficiente de incidência, assim como também não houve associação significativa entre a temperatura e coeficiente de incidência, em ambas as estações (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre o coeficiente de incidência da dengue e fatores abióticos em Palmas e Araguaína. Tocantins, 2000 a 2010.

Ano	Precipitação Chuvoso	CI Período Chuvoso	Precipitação Seca	CI Período Seca	Temp. Seca	CI Período Seca	Temp. Chuvoso	CI Período Chuvoso
2000	279	309	34	53	25	53	26	53
2001	248	489	41	167	25	167	25	167
2002	208	246	42	32	26	32	26	32
2003	229	220	39	89	26	89	26	89
2004	256	128	19	34	26	34	26	34
2005	231	281	24	286	26	286	26	286
2006	232	390	54	184	26	184	26	184
2007	207	1403	20	243	26	243	26	243
2008	252	1217	27	227	26	227	26	227
2009	247	339	70	219	25	219	26	219
2010	230	654	13	206	26	206	27	206
Correlação Pearson		$r = - 0,25$ $p > 0,05$		$r = - 0,04$ $p > 0,05$		$r = 0,21$ $p > 0,05$		$r = 0,10$ $p > 0,05$

Nota: CI = Coeficiente de Incidência/100.000 hab. Temp. = Temperatura em °C

Fonte: Sinan/Sesau-TO/INMET

7. DISCUSSÃO

O aumento do número de casos da dengue notificados do início do estudo em 2000 até 2010 foi de 61,6%, desses foram confirmados 48,9%. Este aumento pode estar subestimado, considerando que a doença também se manifesta na sua forma assintomática e oligoassintomático. Isto sugere que outras pessoas podem ter sido infectadas mas não diagnosticadas, cujo sintoma seja semelhante aos de outras viroses (TORRES, 2005; LUPI ET AL., 2007; TEIXEIRA et al., 2009; SANTOS et al., 2009; CATÃO; GUIMARÃES, 2011).

Existem fatores que podem influenciar de forma negativa nos estudos epidemiológicos feitos com dados secundários, como o erro do diagnóstico, dificuldade no acesso aos serviços de saúde, frequência de infecções assintomáticas e registro de casos falso positivo (CÂMARA et al., 2007; BARBOSA et al, 2012). Outro fator que pode contribuir para a subnotificação ou perda dos registros da dengue são as pessoas que adoecem e não procuram tratamento, a exemplo do que ocorreu no Município de São Luís/MA, onde para cada cinco pessoas acometidas pela dengue, somente uma procurou atendimento (TEIXEIRA *et al.*, 2003; GONÇALVES NETO E REBELO, 2004a). Condutas como esta pode influenciar diretamente na análise e construção do perfil epidemiológico do agravo e a adoção de medidas efetivas de controle da dengue (TOLEDO *et al.*, 2006; SANTOS et al., 2009).

Estudos demonstram que a dengue é uma doença que acomete mais frequentemente as mulheres, não porque seja uma doença ligada ao sexo, mas possivelmente devido ao fato da transmissão da dengue ocorrer de forma

frequente no domicílio e peridomicílio, o que aumenta a exposição ao vetor, tendo em vista que as mulheres permanecem maior tempo na residência ou talvez por estas procurarem mais o serviço de saúde para o diagnóstico e tratamento (TORRES, 2005; CORDEIRO et al., 2007; BARONI; OLIVEIRA, 2009; MONTEIRO et al., 2009).

Neste estudo, as mulheres foram as que mais contraíram a dengue o que não foi diferente do encontrado em outros estudos, entretanto a situação contrária foi demonstrada em um surto de dengue em Almas/TO, onde o sexo masculino representou 53% dos casos da dengue e nos estudos realizados em Fortaleza, Manaus/AM, Anápolis/GO e São Luís/MA não houve diferença entre os sexos (VASCONCELOS et al., 1998; FIGUEIREDO et al., 2004; NETO; REBÊLO, 2004; RIBEIRO et al., 2006; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007b; BARONI; OLIVEIRA, 2009; MONTEIRO et al., 2009; SANTOS et al., 2009; SILVA JÚNIOR, 2012).

A Dengue é uma doença que acomete todas as faixas etárias, no presente estudo não foi diferente. A maior prevalência (46,8%) da doença ocorreu entre indivíduos com idade entre 20 a 39 anos, considerados economicamente ativos. Similar resultado foi encontrado no estudo realizado em outros municípios com predominância da doença em adultos, conforme epidemiologia da dengue no Brasil (SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005; RIBEIRO et al., 2006; BARONI; OLIVEIRA, 2009; SOUZA; DIAS, 2010). Existem outros trabalhos que demonstraram o deslocamento da doença para faixas etárias menores (10 e 15 anos) do que aquelas registradas habitualmente, como o que ocorreu nos

Municípios de Coari/AM, São Luís/MA, e no Estado do Rio Grande do Norte (ARAÚJO et al., 2005; COSTA et al., 2011; BARBOSA et al., 2012).

A tendência para infecções em grupos etários mais jovens foi encontrada em países como a Venezuela, Honduras e Nicarágua (HAMMOND et al., 2005; DE RIVERA et al., 2008). No Brasil, as maiores taxas de incidência de FHD foram registradas entre os jovens adultos com aumento da incidência em crianças menores que 5 anos de idade (SAN MARTÍN et al, 2010). O deslocamento da doença para faixa etária entre menores de 15 anos no Brasil e em outros países pode estar associado ao aumento da incidência de casos graves da dengue (SIQUEIRA et al, 2005; HALSTEAD, 2006; CORDEIRO et al., 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A oscilação dos casos de dengue dentro da faixa etária, pode estar relacionado com a introdução de novos sorotipos, ou seja, quando há esgotamento de suscetíveis no grupo de indivíduos adultos, a tendência é a expansão da doença para grupos etários de menor idade. Também o nascimento de novos indivíduos, colabora com a reposição de suscetíveis na população (TEIXEIRA et al., 2009; SCANDAR, 2010).

A zona urbana foi identificada como o local onde prevaleceu o maior número de casos de dengue (98,4%), quando comparada com outros locais de moradia. A urbanização e o crescimento populacional dos grandes centros urbanos contribuem para as epidemias da dengue com grande magnitude e frequência. Em contrapartida, em localizações com populações menores, o número de casos tende a esgotar-se depois de um período de intensa transmissão (MOTA, 2012; CONEGLIAN et al., 2012; SIMONS et al., 2012).

A concentração dos casos de dengue em residentes na zona urbana reforça no Brasil, a afirmativa de que a doença tem por característica a ocorrência predominantemente em área urbana, assim como ocorre no Continente Americano, (HASTEALD, 2006; RIBEIRO et al. 2006; SANTOS et al. 2009; SILVA JÚNIOR, 2012). No entanto, uma conjunção de outros fatores relacionados ao vetor, ao hospedeiro humano e ao vírus influencia a dinâmica de transmissão do vírus da dengue.

Quanto à classificação étnica os casos de dengue concentraram-se na raça parda (51,5%). Convém ressaltar que a raça parda constitui 69% da população do Estado do Tocantins daí a maior prevalência na raça referida (IBGE, 2010b). Em contraponto, nos estudos realizados em Anápolis e Goiânia os casos de dengue ocorreram em pessoas da raça branca 52% e 37%, respectivamente (SANTOS et al., 2009; SILVA JÚNIOR, 2012). Existe outra hipótese da dengue acometer menos as pessoas da raça negra, gerada pelo efeito protetor conferido à raça (SIERRA et al., 2007; GUILARDE et al., 2008).

A incidência de dengue nos municípios objeto desse estudo seguiu o padrão observado na região Norte e no Brasil como um todo, com ciclos de alta transmissão. Hoje a dengue é uma das doenças com maior incidência no Brasil, atingindo a população de todos os Estados, independentemente da classe social (MONTENEGRO et al., 2006; CORDEIRO et al., 2007; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011c; BARBOSA et al 2012).

Tanto o Município de Palmas quanto o Município de Araguaína possuem um centro regional de comércio, indústria e de serviços, com constante circulação

de pessoas e mercadorias. Todas estas condições juntas criam o ambiente favorável para a proliferação do vetor da dengue, pela maior oferta de criadouros disponíveis (Brasil, IBGE, 2010g). Cabe ainda destacar que o Estado do Tocantins registrou na última década um crescimento populacional de 17,5%, quase o dobro da média nacional, o que pode, também, ter favorecido para o aumento de casos de dengue na última década (Brasil, IBGE, 2010g).

As internações seguiram a tendência do aumento dos casos confirmados da dengue ($r=0,77$) ($p<0,05$), o que não é diferente do que ocorre no restante do Brasil (Barreto; Teixeira, 2008). Similar situação foi observada nos Estados do Amazonas, Ceará, Alagoas, Rio de Janeiro e Bahia (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O estudo em questão demonstrou haver associação significativa entre internação e casos graves ($r=0,79$) ($p<0,05$). Muito embora tenha sido significativa a associação entre essas variáveis, há de se ter cuidado ao considerar este fato, pela possível existência de subnotificações tanto dos casos graves, como demonstrado em um estudo realizado em Recife/PE identificou uma subnotificação de 37%, após ter avaliado 266 prontuários de pacientes com dengue internado pelo Sistema Único de Saúde e comparou com o sistema oficial de notificação do Ministério da Saúde (SINAN). O referido estudo demonstrou que o sistema oficial de registro de caso apresenta baixa sensibilidade e não tinha capacidade preditora de epidemias (BRITO, 2007).

Apesar das internações registradas no Sistema de Internação Hospitalar (SUS) refletir a ocorrência de casos graves que, de uma maneira geral, acompanha a incidência de casos notificados, é preciso considerar que os rígidos

critérios diagnósticos para confirmação de casos, estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e adotados no Brasil, poderiam estar subestimando a incidência das formas graves da doença. Se a unidade de atendimento não possui estrutura laboratorial suficiente para monitorar os casos graves, ou, se por acaso, não preencher todos os critérios estabelecidos para encerrar o caso, não será possível classificá-lo como grave, desencadeando o aumento de subnotificação dos casos de dengue grave (LUPI et al., 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008; TEIXEIRA et al., 2009).

Nessa década de estudo da dengue no Estado do Tocantins, houve uma alternância entre os sorotipos predominantes do vírus, resultando na ocorrência de ciclos de alta transmissão para cada sorotipo. Apesar da cocirculação viral nos diferentes anos, não houve aumento de casos graves como demonstrado em outros Estados onde foi evidenciado que a incidência das formas graves da dengue estava associada ao registro de epidemias sequenciais por pelo menos dois sorotipos diferentes. Em contraponto, as primeiras epidemias ocorridas nos grandes centros urbanos brasileiros foram seguidas de outras, nas mesmas áreas, provocadas por agentes pertencentes a sorotipos diferentes, (DEN 1 e DEN 2), com poucos registros de casos graves (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Na ocorrência das epidemias há que se considerar que a virulência da cepa epidêmica possa ser algumas vezes o determinante principal das formas graves (TORRES, 2005; CÂMARA et al., 2007; SCANDAR, 2010).

Neste estudo foi constatado no ano de 2007 a circulação exclusiva do DEN 3 e o registro do maior número de casos confirmados de dengue na última década, e com a confirmação de um óbito. Similar ao identificado no Estado de

Rondônia, cujo estudo demonstrou que a introdução do sorotipo três foi relacionada com o aumento de casos confirmados da dengue e seis vezes mais casos da forma grave em comparação ao ano anterior (TORRES, 2005; LUCENA et al., 2012). No estudo sobre a epidemia ocorrida nos anos de 2001-2002, no Município do Rio de Janeiro, constatou-se que os indivíduos infectados com o sorotipo 3 apresentaram dengue com maior gravidade (PASSOS, 2004; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010 b).

Houve reemergência do sorotipo 2 em 2008, momento este que circulava o sorotipo 3. A cocirculação viral dos sorotipos 2 e 3 em 2008 resultou no maior registro de casos graves (n=69) do período do estudo, sem ocorrência de óbito, indicando que pode ter havido uma assistência adequada ao paciente com a doença. As taxas esperadas de letalidade é de até 1%, preconizado pelo Ministério da Saúde. Alguns casos graves de dengue podem levar ao óbito, mesmo com atenção adequada e oportuna, no entanto, não podem ser explicados sem que se leve em consideração a qualidade da assistência prestada ao paciente com a doença (FIGUEIRÓ et al., 2011). Fato relevante é que o DENV 2 tinha sido isolado em 2006 pela última vez no período do estudo, o que pode ter propiciado o aumento da população suscetível a este sorotipo, e como consequência o aumento dos casos graves de dengue, o que vem de encontro com a teoria que vincula a ocorrência de casos graves com as infecções sucessivas (TORRES, 2005; LUCENA et al., 2012).

Em relação aos óbitos, o resultado evidenciado neste estudo distorce do cenário do País, onde a dispersão do sorotipo 3 da dengue, resultou na elevação do número de óbitos. O referido sorotipo provocou a histórica epidemia de 2002 no

Brasil que acometeu principalmente cidades de médio porte do Nordeste e cidades de grande porte do Norte, locais em que a população ainda não havia tido contato com o sorotipo três. Na ocasião foram notificados aproximadamente 800 mil casos, ou seja, quase 80% das ocorrências do continente americano (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A reemergência de um sorotipo do vírus após um silêncio epidemiológico normalmente está associado ao aumento do registro de casos decorrente do aumento da população susceptível. Estudo realizado no Estado de Rondônia evidenciou que o maior registro de casos graves em 2010, provavelmente deve estar associada à reintrodução dos sorotipos DENV 1 e DENV 2 (LUCENA et al., 2011).

No entanto, neste estudo, não foi constatado este fato, mesmo com a reemergência do sorotipo DENV 1 em 2010, após um silêncio epidemiológico de sete anos, o que pode ter contribuído para o aumento da população suscetível a este sorotipo, não houve aumento dos casos graves, que pode estar associado à subnotificação recorrente nos serviços de saúde (TEIXEIRA et al., 2009).

De forma geral foi demonstrado neste estudo a circulação de vários sorotipos de forma isolada e simultânea. Fato este que pode ter contribuído para o aumento da incidência da doença (TORRES, 2005). Tal achado serve de alerta para futuras situações de risco, decorrente possível circulação do DENV 4 no Estado, que exigirá mais esforços da vigilância epidemiológica e o incessante combate ao vetor, em razão da vulnerabilidade de toda população a esse novo sorotipo (LIMA et al., 2007).

De acordo com o diagrama de controle da endemia dos Municípios estudados, a incidência manteve-se abaixo do limite superior de controle durante todo o ano em 2010, ou seja, o agravo apresentou um caráter endêmico. A vigilância tem como finalidade detectar, assim que possível, uma mudança nos padrões normais de ocorrência da doença, e se possível, fazer com que um alarme seja disparado, levando à tomada de decisões rápidas e eficazes, pois, o modelo que se baseia na informação passiva de casos não tem demonstrado suficiente na detecção precoce de epidemias de dengue. É necessário produzir conhecimentos sobre a dinâmica de transmissão do agravo de forma multidisciplinar, onde deve ser levado em consideração aspectos como urbanismo, sociologia, educação, geografia, epidemiologia, referente à ocupação do espaço urbano, fatores culturais e educação para a cidadania (PESSANHA et al, 2010).

Embora não tenha sido efetuado, nos dois primeiros anos do início, o registro de dados sobre a infestação predial pelo vetor no Sistema de Informações da Febre Amarela e Dengue, não significa a inexistência do vetor, pois foram feitas notificações de casos de dengue. A fragilidade está nas ações de vigilância entomológica, deficiência de informações do campo operacional, bem como, na alimentação do sistema que consolida as informações sobre o vetor. Apesar de em algum momento do estudo o IIP ter sido superior a 1%, não foi o suficiente para haver correção positiva entre o IIP e o coeficiente de incidência da dengue. Diferente de outros estudos realizados em Goiás, Piauí e Belo Horizonte que demonstraram esta correlação (CORRÊA et al, 2005; MONTEIRO et al, 2009; SOUZA et al., 2010).

Entretanto, no estudo realizado por Câmara et al. (2007) foi demonstrado que 56,0% dos municípios brasileiros, que apresentaram índice vetorial abaixo do valor preconizado para risco de epidemia, estava em situação epidêmica, o que pressupõe que não há correlação significativa entre densidade de *A. aegypti* e epidemias de dengue, bastando apenas a presença do vetor na comunidade.

A expectativa seria de que à medida que a infestação vetorial fosse baixando, haveria redução ou mesmo bloqueio da transmissão, no entanto, dados procedentes de Itabuna-BA demonstraram que o vírus da dengue tem capacidade de circular mesmo em lugares com baixa densidade vetorial (SOUZA; DIAS, 2010).

O Índice de Infestação Predial (IIP) é útil indicador de transmissão da dengue, na infestação de mosquitos adultos, bem como na intervenção com medidas de controle. Em relação ao IIP há de se considerar múltiplos fatores condicionantes e determinantes como temperatura, sazonalidade, comportamento do vetor, aspectos sócios culturais e imunológicos da população (SOUZA et al., 2010).

No período estudado o maior coeficiente de incidência de casos de dengue concentrou-se no período em que houve maior precipitação pluviométrica, muito embora tenha havido associação positiva entre as duas variáveis não foi significativa ($p > 0,05$); diferentemente do que foi demonstrado em estudos realizados nos Estados do Maranhão e Piauí (GONÇALVES NETO; REBELO, 2004a; MONTEIRO et al., 2009). A tendência da transmissão da dengue, na estação da seca é de declínio, pois, concomitantemente nota-se uma redução na pluviosidade. No período seco, o mosquito sobrevive em densidade baixa, mas o

suficiente para manter a transmissão contínua, embora em declínio (ROSA-FREITAS et al, 2003; CÂMARA et al, 2007; SOUZA et al., 2010).

No presente estudo não houve associação significativa ($p > 0,05$) entre o coeficiente da incidência da dengue e a temperatura em ambas as estações, chuvosa e seca, tendo em vista que no Estado a variação da temperatura entre os períodos chuvoso e seco foi pequena, o que impossibilita demonstrar associação entre as duas variáveis. A temperatura é um dos fatores que favorece a frequência e a sazonalidade do mosquito *A. aegypti* (CÉSAR, 2006). Em condições de laboratório foi demonstrado que a amplitude de temperatura favorável ao ciclo de vida das populações de *Aedes aegypti* em condições de laboratório encontra-se entre 22°C e 30°C, e que os extremos de temperatura de 18°C e 34°C apresentaram efeitos negativos sobre o desenvolvimento e a fecundidade do inseto que confere uma característica sazonal à incidência da doença Beserra et al. (2006). Os primeiros cinco meses do ano, mais quentes e úmidos, apresentam maior quantidade de casos, enquanto que nos meses em que a temperatura cai na segunda metade do ano, verifica-se uma diminuição significativa na incidência da doença; contudo, isso não concorre para interromper a transmissão (LUCENA et. al., 2012).

O clima é considerado um fator muito importante para o estudo da dengue, uma vez que, o mosquito *A. aegypti* é diretamente influenciado pelas condições climáticas quando propícias ao seu desenvolvimento (CONEGLIAN, 2012).

Outros estudos demonstraram que as condições climáticas não foram determinantes na proliferação da dengue, mas possibilitou as condições ideais para a proliferação do mosquito, caso haja a presença de criadouros (SILVA et al.,

2007; OLIVEIRA et al., 2007). Fato este evidenciado no Tocantins, apesar de não ter havido significância estatística entre a incidência da doença e os fatores abióticos.

A dengue consiste em um fenômeno complexo por possuir imbricações diversas e complexas entre seus fatores causais (JOHANSEN; CARMO, 2012).

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Em virtude da dengue apresentar nas formas assintomáticas e oligossintomáticas, existe a possibilidade destes casos não terem sido notificados, uma vez que os pacientes nem sempre procuram assistência médica. Existem ainda os casos que são sintomáticos, porém, os profissionais de saúde não suspeitam de dengue, o que leva a subnotificação da doença.

Baixa positividade das análises do isolamento viral impediu de conhecer a real dispersão do vírus no Estado e associar com a alteração da morbidade do agravo.

Para a análise da variável Índice de Infestação Predial - IIP considerou apenas o período de 2001 a 2010, por não existir registro do serviço de operação de campo referente ao ano 2000.

A fragilidade nas ações de vigilância entomológica, deficiência de informações do campo operacional, bem como, na alimentação do sistema que consolida as informações sobre o vetor, dificultou o cálculo do IIP o que leva ao desconhecimento da real densidade e dispersão do vetor.

9. CONCLUSÕES

Em relação ao perfil epidemiológico da dengue no Tocantins, o maior pico da incidência da dengue ocorreu em 2007 enquanto o maior número de casos graves concentrou-se em 2008, sem ocorrência de óbitos.

- A maior prevalência da dengue ocorreu entre as pessoas do sexo feminino. A faixa etária com maior acometimento foi entre aqueles com idade entre 20 – 39 anos, da raça parda, e que residiam na zona urbana.

- Houve associação positiva e significativa entre os casos confirmados e internações, assim como, entre internações e casos graves;

- O isolamento viral dos casos confirmados de dengue só ocorreu a partir do ano de 2002 e os sorotipos virais relacionados com os casos da dengue foram DENV 1, DENV 2 e DENV 3;

- A associação foi positiva e significativa entre os casos confirmados e número de internações;

- Houve associação positiva e significativa entre as internações e casos graves;

- Não houve associação significativa entre os casos confirmados e casos graves;

- A associação entre a ocorrência de casos da dengue e o Índice de Infestação Predial foi positiva, porém mas não significativa;

- Não houve associação significativa entre a precipitação pluviométrica média e o coeficiente de incidência, assim como também não houve associação significativa entre a temperatura e coeficiente de incidência, em ambas estações.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo possibilitou identificar pontos frágeis que requer atenção especial, como a possível subnotificação dos casos de dengue, o baixo registro de casos graves, dentre outros. Este achado chama a atenção para a necessidade constante de ofertar capacitações e atualizações permanentes para os multiprofissionais, visando minimizar a subnotificação e garantir a conduta correta diante ao agravo dengue. Além de viabilizar notificações ágeis e oportunas, organizar a rede de saúde, garantir a ampliação no fluxo e do diagnóstico precoce.

É notória a fragilidade no monitoramento viral neste estudo, necessitando a sensibilização dos profissionais quanto a coleta e armazenamento adequado das amostras, além da oferta de estrutura e logística para o transporte das mesmas.

Monitorar casos graves e realizar a investigação sistemática dos óbitos por dengue nos serviços de saúde, visando melhorar a qualidade da assistência aos pacientes e evitar desfechos indesejáveis.

Para um efetivo controle da dengue faz-se necessário a reestruturação da vigilância epidemiológica, bem como, a garantia da resolutividade na assistência à doença no nível primário da rede de saúde;

Faz-se necessário dar sequência aos estudos de seguimento para observar a tendência das condições climáticas, com o intuito de subsidiar as ações de vigilância sobre a dengue;

A realização de campanhas contínuas com vistas à redução dos criadouros do mosquito transmissor.

Face ao exposto, a prevenção e controle da dengue requerem esforços do poder público e da sociedade no que se refere ao planejamento e organização da ocupação urbana, esta ação refletirá no controle do vetor, além de atividades educacionais e de conscientização na qual o cidadão possa agir de forma pró ativa no controle desta doença. No entanto, é importante lembrar que a dengue está interligada com a expansão explosiva do ambiente urbano, com uma grande parte da população urbana sem infra-estrutura ambiental básica.

11. REFERÊNCIAS

ALCON S. et al. **Enzyme-linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections.** *Journal Clinic Microbiology* 2002; 40: 376–81.

ALLICOCK O M. et al. **Filogeografia e dinâmica populacional do vírus da dengue nas Américas.** *Molecular Biology and Evolution*; 2012; 29 (6): 1533-43. [citado 13 jan. 2011]. Disponível em: <http://portal.revistas.bvs.br/index.php?search=Mol%20Biol%20Evol&connector=ET&lang=pt>

ALMEIDA, A.S.; MEDRONHO, R.A; VALENCIA, L.I.O. **Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ.** *Revista de Saúde Pública*; 2009; 43(4) p. 666-73.

ARAÚJO, R.R.; NUNES, J.S. **Relações geográficas entre o clima e a incidência de dengue na cidade de São Luís-MA.** *Brasil. Ciências Humanas em Revista, São Luís-MA.* 2005. 3 (2).

ARAÚJO, R.A.S. **Aquecimento global e as conseqüências sobre as endemias transmitidas por vetores no Brasil.** *Fundação Escola de Sociologia e Política de São Paulo*; 2007. 105 p.

BARBOSA, I.R. et al. **Epidemiologia do dengue no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000 a 2009.** *Epidemiologia Serviço Saúde [periódico na Internet].* 2012 Mar [citado 11 out. 2012] 21(1): 149-157. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000100015&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000100015>.

BARONI, J.C, OLIVEIRA, T.B. **Aspectos Epidemiológicos da Febre Clássica da Dengue, em Giruá – RS.** *RESURBAC*; 2009. 41(4): 289-293.

BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G. **Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa.** *Estudos Avançados, São Paulo*; 2008; 22 (64). [Citado 17 nov. 2010]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010340142008000300005&lng=en&nrm=iso.

BESERRA EB. et al. **Biologia e exigências térmicas de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) provenientes de quatro regiões bioclimáticas da Paraíba.** *Neotropical Entomologia, Londrina*, 2006; 35 (6). [Citado 06 abr. 2007]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519566X200600060021&lng=pt&nrm=iso.

_____. **Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características.** Iheringia; 2009 Série Zoologia, 99 (3), Porto Alegre doi: 10.1590/S0073-47212009000300008. [Citado 19 fev. 2011]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007347212009000300008&lng=en

BRAGA, I.A.; VALE, D. ***Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismo de ação e resistência.** Epidemiologia Serviços de Saúde, Brasília. 2007a; 16 (4): 279-293.

_____. ***Aedes aegypti*: vigilância, monitoramento da resistência e alternativas de controle no Brasil.** Revista Epidemiologia Serviços de Saúde. Brasília, (2007b); 16 (4): 295-302.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde – 6 ed.** Brasília: – (Série A. Normas e Manuais Técnicos); 2005. 816 p.

_____. Ministério da Saúde. Boletim Eletrônico Epidemiológico. **Investigação de Surto de Dengue em Município do Estado do Tocantins e Avaliação de Conhecimentos, Atitudes e Práticas da População em Relação à Dengue durante o surto em 2006.** 2007b. ano 07, nº 01. [Citado 30 set. 2012]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano07_n01_surto_dengue_conh_atit_prat_to.pdf

_____. Ministério da Saúde. Dengue: **Manual de Enfermagem – Adulto e Criança/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão.** Brasília-DF, 2008a; 1º edição.

_____. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. **Relatório de Situação, 2009;** Brasília – DF.

_____. Ministério da Saúde. **Informe Epidemiológico da Dengue, Semanas de 1 a 52 de 2009.** 2010a. [Citado 11 nov. 2010]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_epidemiologico_semana_1a52_09_revisado.pdf

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **NOTA TÉCNICA N.º 118 / 2010b CGPNCD/DEVEP/SVS/MS. Identificação de Áreas de Maior Vulnerabilidade para Ocorrência de Dengue no período de Transmissão 2010/2011 com vistas a subsidiar a intensificação das ações de controle.** 2010b.

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota Técnica/CGPNCD/DEVEP/SVS/MS/CGVS/SES-RR/SVS/SMS-BV. Isolamento do sorotipo DENV 4 em Roraima / Brasil. 2010c.**

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso. 8ª edição, Revista Brasília – DF; 2010d. 448 p.**

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº 33 CGPNCD/DEVEP/SVS/MS/FVS/SES-AM/SMS-MANAUS. **Isolamento do sorotipo DENV 4 em Manaus/AM/Brasil. 2011a.**

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Técnica nº 12 CGPNCD/DEVEP/SVS/MS/SES-PA/SMS-BELÉM. **Isolamento do sorotipo DENV 4 em Belém/PA/Brasil. 2011b.**

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Amazonas /** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.– 2011c; 5ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde,

BRITO, C.A.A. **Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e fatores de risco associados à forma grave da doença.** Tese Doutorado. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz. 2007.

CALUNGA, M.; KOURIK, G.; BRAVO, J.E.; RODRIGUES R. **Alguns aspectos epidemiológicos del dengue hemorragico em Cuba.** Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, Ministério de Salud Publica, 1981.

CÂMARA, F.P. et al. **Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas.** Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical; 2007. 40: 192-196.

CASTRO MG et al. **Dengue detecção de vírus usando reação em cadeia de polimerase na saliva e progênie de infectados experimentalmente *Aedes albopictus* do Brasil.** dez. de 2004; Memorial Instituto Oswaldo Cruz , Rio de Janeiro, 99 (8). [Citado 01 out. 2012]. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402762004000800005&lng=en&nrm=iso>.

CATÃO, R.C.; GUIMARÃES, B.R. **Mapeamento da Reemergência do Dengue no Brasil – 1981/82-2008.** Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde Hygeia; 2011. 7 (13):173 -185.

CENTRO DE CONTROLE DE DOENÇAS. CDC. **Dengue Fever. 2007**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/>. Acessado em: 16 de Novembro 2011.

CÉSAR, F.P.B.; LABINAS, A.M. **A influência da temperatura na frequência e sazonalidade do mosquito *Aedes aegypti* no município de Ubatuba – SP**. Universidade de Taubaté/Departamento de Ciências Sociais e Letras, XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba; 2006.3043-3046.

COELHO, G.E. Dengue: **Desafios atuais. Artigo de opinião**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Revista Epidemiológica dos Serviços de Saúde, Brasília; 2008. 17(3):231-233.

CONGLIAN, A.R. et al. **Incidência de Dengue no município de Barbosa Ferraz, Paraná, Brasil**. SaBios: Revista de Saúde e Biologia, 2012; 7(1) 6-12.

CORDEIRO, M.T. et al. **Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995- 2006**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2007; 40(6): 605-611.

CORRÊA, P.R.L.;FRANÇA, E.; BOGUTCHI, T.F. **Infestação pelo *Aedes aegypti* e ocorrência da dengue em Belo Horizonte, Minas Gerais**. Revista de Saúde Pública; 2005; 39:33-40.

COSTA, A.G. et al. **Dengue: aspectos epidemiológicos e o primeiro surto ocorrido na região do Médio Solimões, Coari, Estado do Amazonas, no período de 2008 a 2009**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2011.44 (4): 471-474.

CHIARAVALLOTI, V.B.I. et al. **Avaliação sobre a adesão às práticas preventivas do dengue: o caso de Catanduva, São Paulo, Brasil**. Caderno Saúde Pública [serial on the Internet]. 2002.[Citado 16 out. 2012]; 18(5): 1321-1329. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2002000500025&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2002000500025>.

CLARO, L.B.L.; TOMASSINI, H.C.B.; ROSA, M.L.G. **Prevenção e controle do dengue: uma revisão de estudos sobre conhecimentos, crenças e práticas da população**. Caderno de Saúde Publica 2004: (6): 1447-1457.

DE RIVERA, I.L. et al. **Resposta humoral S. de casos de febre hemorrágica do dengue em crianças de Tegucigalpa, Honduras** Am Trop Med Hyg .2008; 79:262-266.

DICK, O.B. et al. **A História de surtos de dengue nas Américas**. The American Journal Tropical Medicine Hygiene 2012; 87: 584 – 593.

FIGUEIREDO, R.M.P. et al. **Doenças exantemáticas e a primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2004. 37(6); 476-479.

FIGUEIRÓ AC. et al. **Óbito por dengue como evento sentinela para avaliação da qualidade da assistência: estudo de caso em dois municípios da Região Nordeste, Brasil, 2008**. Caderno de Saúde Pública [online]. 2011, 27 (12) [Citado 28 ago. 2012], p. 2373-2385. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001200009&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0102-311X.Â <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011001200009>.

FRANÇA, E.; ABREU, D.; SIQUEIRA, M. **Epidemia de dengue e divulgação de informações pela imprensa**. Caderno Saúde Pública, 2004; 20 (5): 1334-41.

FRAUQUETE, C.M. et al. **Virus Taxonomy: Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. Academic Press. 2005.

GUILARDE, A.O. et al. **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, Serotypes, and Antibody Response**. J Infect Dis. 2008;197: 817-824.

GONÇALVES NETO, V.S.; REBELO, J.M. **Aspectos epidemiológicos do dengue no município de São Luís, Maranhão, Brasil, 1997-2002**. Caderno de Saúde Pública; 2004a. 20/5: 1427-31.

GÓMEZ-DANTÉS, H. WILLOQUET, J.R. **Dengue in the Americas: challenges for prevention and control**. Caderno de Saúde Pública, 2009; Rio de Janeiro, 25 Sup 1:S19-S31.

Groenet, J. et al. **Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies**. Clin Diagn Lab Immunol; 2000;7:867–71.

GUBLER, D.J. **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Clinical Microbiology Reviews; 1998; 11 (3):480–496.

_____. **Epidemic dengue/dengue haemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century**. Trends in Microbiology, Oxford, 2002; vol. 10:100-103.

_____. **Dengue/dengue haemorrhagic fever, history and current status.** Ed. Pub Med, Novartis Found Symp, 2006; vol. 277:3-16.

GURUGAMA, P. et al. **Dengue viral infections.** Indian J Dermatol 2010; 55 (1): 68-78.

GUZMAN, M.G. et al. **Dengue: a continuing global threat.** Nat Rev Microbiol 2010;8(12 Suppl):S7–16.

HALSTEAD, S.B. **Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ?** 16. Rev Panam Salud Publica Washington. 2006; 20:407-416.

HAMMOND, S.N. et al. **Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua.** Am J Trop Med Hyg; 2005; 73:1063–70.

HENCHAL, E.A.; PUTNAK, J.R. **The dengue viruses** . Clinical Microbiology Review. 1990, 3(4):376-396.

INNIS, B.L.; ECKELS, K.H. **Progress in development of a live-attenuated, tetravalent dengue virus vaccine by the United States Army Medical Research and Materiel Command.** Am J Trop Med Hyg 2003; 69 (6 Suppl): 1-4.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON THE TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). 2012. [Citado 25 set. 2012]. Disponível em: <http://www.ictvonline.org/>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=to&tema=saneamentobasic>; 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. 2010a. [Citado 10 nov. 2010]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio. 2010b. [Citado 10 nov. 2010]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/lojavirtual/fichatecnica.php?codigoproduto=90220>

JARDIM, B.J.;SCHALL V.T. **Prevenção da Dengue: a proficiência em foco.** Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25(11); 2009. 2529-2530.

JOHANSEN, I.C.;CARMO, R.L. **Dengue e falta de infraestrutura urbana na Amazônia brasileira: o caso de Altamira (PA).** Novos Cadernos, jun. 2012; 15 (1): 179-208.

KIT LAM S, LAN, E.W C, MITCHELL, J.L, CUZZUBBO ,A.J, DEVINE, P.L. **Evaluation of a capture screening enzyme-linked immunosorbent assay for**

combined determination of immunoglobulin M and G antibodies produced during Dengue infection. Clin Diagn Lab Immunol 2000;7:850–2.

KOURI, G. **El dengue, un problema creciente de salud en las Américas.** Rev Panam Salud Publica, Washington, 2006; 19 (3), Mar. [Citado 22 fev. 2011]. Disponível em http://www.scielos.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006000300001&lng=en&nrm=iso

LANG, J. **Recent progress on Sanofi Pasteur's dengue vaccine candidate.** Journal Clinic Virology. 2009 Oct;46(Suppl 2):S20–4.

LAUE, T.; EMMERICH, P.; SCHMIT, Z.H. **Detection of dengue virus RNA in patients after primary or secondary dengue infection by using the TaqMan automated amplification system.** Journal Clinic Microbiology 1999;37:2543–7.

LEFEVRE, F. et al. **Representações Sociais sobre relações entre vasos de plantas e o vetor dengue.** Revista de Saúde Pública, 2004; 38(3): 405-14.

LENZI, M.F.; COURA, L.C. **Prevenção da Dengue: a informação em foco.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2004; 37 (4): 343-50.

LEITMEYER, K.C et al. **Dengue Virus structural differences tha correlate whith pathogenesis.** Journal of Virology, 1999, 73(6):4738-4747.

LIMA, V.L.C et al. **Dengue: inquérito populacional para pesquisa de anticorpos e vigilância virológica no Município de Campinas, São Paulo, Brasil.** Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2007; 23(3):669-680.

LIMA, E.C.; Vilasbôas, A.L.Q. **Implantação das ações intersetoriais de mobilização social para o controle da dengue na Bahia, Brasil.** Caderno de Saúde Pública Rio de Janeiro; 2011; 27 (8).

LUCENA, T.L et al. **Dengue na Amazônia: aspectos epidemiológicos no Estado de Rondônia, Brasil, de 1999 a 2010.** Revista Pan-Amazônia Saúde 2012. [Citado 26 jul. 2012]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_de_dengue_classica_brasil_19 http://scielo.iec.pa.gov/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-

LUPI, O.; CARNEIRO, C.G.; COELHO, I.C.B. **Manifestações mucocutâneas da dengue.** Anais Brasileiros de Dermatologia. 2007; 82(4): 291-305.

MACIEL, I.J.; SIQUEIRA, J.B.; MARTELLI, C. M. T. **Epidemiologia e Desafios no Controle do Dengue.** Revista de Patologia Tropical. Departamento de Saúde Coletiva, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás. 2008; 37

MAGOSTOVICH, M. P. et al. **Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil: virological and epidemiological aspects**. Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo, vol. 35, p. 149-154, 1993. (2): 111-130.

MAHMOOD, S. **Dengue: an epidemic is largely a failure in public health administration!** The Role of Dhaka City Corporation, DCC of Bangladesh. World Health & Population, 2005. [Citado 31 mar. 2008]. Disponível em: <http://www.longwoods.com/product.php?productid=17900>

MÁXIMO, W. **Casos de dengue aumentam 45% em 2007**, revela Ministério da Saúde Radiobrás, 2007. [Citado 16 nov. 2007]. Disponível em: <http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias/2007/09/04/materia.2007-09-04.8620610213/view>.

MEDRONHO, R.A. **Dengue e o ambiente urbano**. Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva/UFRJ. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2006; 9(2): 159-61.

MENDONÇA, F.A.; VEIGA, A.; SOUZA, D. **Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil**. Sociedade & Natureza, Uberlândia, dez. 2009; 21 (3): 257-269.

MOTA, A.K.M et al. **Mortalidade maternal e incidência de dengue na Região Sudeste do Brasil: estudo ecológico no período 2001-2005**. Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2012. 28(6).

MONTEIRO, E.S.C. et al. **Aspectos epidemiológicos e vetoriais da dengue na cidade de Teresina, Piauí - Brasil, 2002 a 2006**. Epidemiologia Serviços de Saúde, Brasília, 2009 18(4): 365-374.

MONTENEGRO, D. et al. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, em 2002**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2006; 39(1):9-13.

MORRISON. D. et al. **A Novel Tetravalent Dengue Vaccine Is Well Tolerated and Immunogenic against All 4 Serotypes in Flavivirus-Naive Adult JID 2010:201: 370-377** by guest. [Citado October 16, 2012]. Disponível em: <http://jid.oxfordjournals.org/Downloaded from>

MURRELL, S.; SUH-CHIN, W.U.; BUTLER, M. **Review of dengue virus and the development of a vaccine**. **Biotechnology Advances**. Department of Microbiology, University of Manitoba; 2011;239-247.

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; KOBAYASHI, G.S; PFALLER, M.A. **Microbiologia Médica**. Ed. Guanabara Koogan SA. RJ , Ed.4ª. 2004. P. 525-528.

NAWA, M. et al. **Serotype-cross- reactive immunoglobulin M responses in dengue virus infections determined by enzyme-linked immunosorbent assay.** Clin Diagn Lab Immunol 2000;7:774–7.

NATHAN, M.B.; DAYAL-DRAGER, R. **Recent Epidemiological Trends, the Global Strategy and Public Health Advances in Dengue.** In: UNDP UNICEF, World Bank, WHO, Scientific working group report on dengue. 2007:30-34.

NOGUEIRA, R.M.R. et al. **Dengue in the State of Rio de Janeiro, Brazil 1986-1998.** Mem Inst Oswaldo Cruz; 2001; 297-304.

OLIVEIRA, C.L. et al. **Incidência da dengue relacionada às condições climáticas no município de Toledo - PR.** Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama. 2007; 11(3); 211-216.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Dengue e dengue grave.** Ficha n. 117, Janeiro de 2012. [Citado 7 mar. 2012] Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117>>

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas: 2008;** Índice principal.

Osanai, C.H. et al. **Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima.** Preliminary report. Revista Instituto Medicina Tropical, Sao Paulo, 1983; 25: 53-54.

PAHO. Pan American Health Organization. 44º Conselho Diretor 5º Sessão do **Comitê Regional Dengue.** 2003. [Citado 18 fev. 2011]. Disponível em <http://www.paho.org/portugueses/gov/cd>

PAHO. Pan American Health Organization. **Epidemiological alert: Dengue outbreaks in the America Regional Program on Dengue. 2010.** [Citado 15 jul. 2010]. Disponível <http://new.paho.org>

PAHO. Pan American Health Organization. **Dengue in the Américas – Situação Atual.** 2012a. [Citado 15 jul. 2010]. Disponível em: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=6131&Itemid=2291

PAHO. **Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country;** 2012b. [Citado 16 nov. 2007]. Disponível em: www.new.paho.org/hq/index.php?

PARIDA, M.M. et al. **Evaluation of a dipstick ELISA and a rapid immunochromatographic test for diagnosis of Dengue virus infection.** Acta Virol. 2001;45:299–304

PASSOS, M.N.P. et al. **Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002,**

ocorrida no município do Rio de Janeiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, 2004; 37(4). [Citado 08 jun. 2012] Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000400001&lng=en&nrm=iso>. access on 08 June 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822004000400001>.

PESSANHA, J.E.M.; CAIAFFA, W.T.; KROON, E.G.; PROETTI, F.A. **Dengue em três distritos sanitário de Belo Horizonte, Brasil: inquérito soropidemiológico de base populacional, 2006 a 2007.** Revista Panamericana Salud Publica. 2010; 27(4): 252-8.

POERSCH, C. et al. **Dengue virus infections: comparison of methods for diagnosing the acute disease.** Journal of Clinical Virology 32; 2005. 272–277.

RANGEL-S, M.L. **Dengue: Educação, Comunicação e Mobilização na Perspectiva de Controle - Propostas inovadoras.** Interface, Botucatu, v 12, n. 25 de junho de 2008. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141432832008000200018&lng=en&nrm=iso>. acesso em 02 de outubro de 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-32832008000200018>.

RANJIT, S.; KISSOON, N. JAYAKUMAR I. **Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol.** Pediatr Crit Care Med 2005;6: 412–9.

RIBEIRO, A.F.; MARQUES, G.R.A.M.; VOLTOLINI, J.C.; CONDINO, M.L.F. **Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas.** Revista de Saúde Pública [online]. 2006; 40(4):671-676. ISSN 0034-8910. doi: 10.1590/S0034-89102006000500017.

RIGAU PÉREZ, J. G. et al. **Dengue and dengue hemorrhagic fever.** The Lancet, London, 1998; v. 352, p. 971-977.

ROSA-FREITAS, M.G. et al. **Exploratory temporal and spatial distribution analysis of dengue notifications in Boa Vista, Roraima, Brazilian Amazon, 1999-2001.** Dengue Bull. 2003;27:63-79.

RONALD, C. SOUZA, L.J.; LOPES, A.C. **Dengue clássica e dengue hemorrágica.** Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica, 2001; 27(4):168 – 175.,

SALES, F.M.S. **Ações de educação em saúde para prevenção e controle da dengue: um estudo em Icaraí, Caucaia, Ceará.** Ciência Saúde Coletiva. Rio de Janeiro 2008;13(1).

SAN MARTIN, J. B. D. **La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y El Control del Dengue en la Región de las Américas.** Revista Panamericana Salud Publica, 2007; 21:55-63.

SAN MARTIN, J. L. et al. **The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality**. American Journal of Tropical Medicine, 2010:128-135.

SANT'ANNA, E.. **Morte por dengue hemorrágica foi recorde em 2007**. *O Estado de São Paulo*. 5 fevereiro de 2008. [Citado 16 out. 2008]. Disponível em: <www.estado.com.br.

SANTOS, C. H. et al. **Perfil Epidemiológico do Dengue em Anapólis-GO, 2001 – 2007**. Revista de Patologia Tropical. 2009; 38 (4): 249-259.

SIQUEIRA, J.B. et al. **Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002**. Emerging Infection Disease. 2005; 11: 48-53

SBI, SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Especialistas descartam epidemia por “novo” vírus da dengue, mas casos graves devem crescer. 2010. [Citado 09 nov. 2010]. Disponível http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia¬iciald=19485

SCANDAR, S.A.S. et al. **Dengue em São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil, 2005: fatores entomológicos, ambientais e socioeconômicos**. BEPA, Boletim Epidemiológico Paulista. (Online) [periódico na Internet]. 2010 [citado 2012 Jul 23]; 7(81): 04-16. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722010000900001&lng=pt. Acessado em 15/03/2011.

SIERRA, B. DE LA C, KOURI, G.; GUZMAN, M.G. **Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever**. Arch Virol. 2007; 152: 533-542.

SILVA, J.S, MARIANO, Z.F.; SCOPEL I. **A influência do clima urbano na proliferação do mosquito Aedes aegypti em Jataí (GO) na perspectiva da geografia médica**. Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde – 2007; ISSN: 1980-1726. Hygeia 2(5):33-49.

SILVA, E.F.G. ET AL. **Avaliação de kits comerciais para detecção de antígenos NS1-dengue – São Paulo**. Bepa 2011;8(91):14-26

SILVA JR, DA. **Perfil epidemiológico e demográfico dos casos de dengue em Goiânia - Goiás, numa série histórica de 2001 a 2009**. Dissertação de mestrado, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO. 2012

SIMMONS, C.P., et al. **Current Concepts Dengue**. N Engl J med; 2012; 366:1423-1432.

SIQUEIRA JÚNIOR , J.B. et al. **Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002.** Emerg Infect Dis. 2005; 11: 48-53.

SUAYA JA, SHEPARD DS, BEATTY ME. **Dengue: burden of disease and costs of illness.** In UNDP, UNICEF, World Bank , WHO, Scientific working group report on dengue, 2007. p. 35-49.

SUYA, J.A. et al. **Cost of Dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study.** American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, [S.I.], v. 80, n. 5, p. 846-855, 2009

Shepard, D.S. et al. **Cost-effectiveness of a pediatric dengue vaccine.** Vaccine 2004; 22 (9-10): 1275-80.

_____. Coudeville L, Halasa YA et al. **Economic impact of dengue illness in the Americas. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,** v. 84, n. 2, p. 200-207, 2011. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0503.

SOUZA, L.J. **Dengue – Diagnóstico, Tratamento e Prevenção.** Rio de Janeiro: Rubio, 2007.

SOUZA, S.S, SILVA, I.G, SILVA, H.H. **Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2010.43(2): 152-155.

SOUZA, T.B.B.; DIAS, J.P. **Perfil epidemiológico da dengue no município de Itabuna (BA)2000-JUN. 2000.** Revista de Saúde Pública; 2010. 34 (3):665-681.

STEPHENSON JR. **Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design.** Bull World Health Organization 2005; 83 (4): 308-14.

TAUIL, P.L. **Urbanização e ecologia do dengue.** Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(Suplemento): 2001.99-102.

_____. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. Caderno Saúde Pública 2002; 18:867-71.

TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L.;GUERRA, Z. **Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue.** Inf Epidemiol SUS; 1999. 8: 5-33.

TEIXEIRA, M. G., BARRETO, M. L., COSTA, M. C. N. **Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil.** Rev. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2003.12 (2).

TEIXEIRA, M.G., COSTA, M.C.N., BARRETO, F.B., Lima, M. **Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil.** Caderno de Saúde Pública [online].

2009, (25), suppl.1, pp. S7-S18. ISSN 0102-311X. [Citado 15 mar. 2011]. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300002>

TIMERMAN, A., NUNES, E.P., ANDRADE NETO, J.L., LUZ, K.G., HAYDEN, R.L.. **Primeiro Painel de Atualização em Dengue. Revista Panamericana de Infectologia**; 2009; 11(1):44-51.

TOCANTINS, Seplan, Secretaria do Planejamento. 2008. [Citado 04 nov. 2010]. Disponível em http://www.seplan.to.gov.br/seplan/br/download/20081009111905-paginas_1a15.pdf

TOCANTINS, Seagro, Secretaria de Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2010. **Clima no Tocantins**. [Citado 26 nov. 2010]. Disponível em <http://seagro.to.gov.br/conteudo.php?id=21>

TOCANTINS, **Plano de Contingência da Dengue**. Secretaria de Estado da Saúde do Estado do Tocantins. 2011.

TOLEDO, A.L.A. et al. **Confiabilidade do diagnóstico final de dengue na epidemia 2001-2002 no Município do Rio de Janeiro, Brasil**. Caderno Saúde Pública [serial on the Internet]. 2006 [Citado 17 out. 2012]; 22(5): 933-940. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006000500006&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006000500006>.

TORRES, E.M. **Dengue**, Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005. p. 344.

THAI, K.T. et al. **Clinical, epidemiological and virological features of dengue virus infections in**

VASCONCELOS, P. F. C. et al. **Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaina, Tocantins, Brasil**. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo; 1993 35 (2): 141-148.

VASCONCELOS, P. F.C. et al. **Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório**. Revista de Saúde Pública; 1998. 32 (5); 447-454.

VERDEAL, J.C.R. et al. **Recomendações para o manejo de pacientes com formas graves de dengue**. Revista Brasileira Terapêutica Intensiva; 2011.23(2): 125-133.

WILLS, B.A. et al. **Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome**. N Engl J Med 2005; 353: 877-89.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue Net – WHO Internet-based System for the Global Surveillance of Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever**

(Dengue/DHF) [monograph on the Internet]. Geneva: WHO; 2003 [Cited 2003 Dec. 5]. Available from: <http://www.who.int/denguenet>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Impact of Dengue – 2000** [Cited 2011 Nov. 16]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Alerta e Resposta Global (GAR) 2012** [Cited 2011 Nov. 16]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/en/index.html>