



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

**INCIDÊNCIA DA DENGUE EM MENORES DE QUINZE ANOS DE IDADE NO
PERÍODO DE 2003 A 2013 NO ESTADO DO TOCANTINS**

MIRELLY DA SILVA RIBEIRO

GOIÂNIA
2015



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

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

**INCIDÊNCIA DA DENGUE EM MENORES DE QUINZE ANOS DE IDADE NO
PERÍODO DE 2003 A 2013 NO ESTADO DO TOCANTINS**

MIRELLY DA SILVA RIBEIRO

Orientador: Dr. José Rodrigues do Carmo Filho

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

GOIÂNIA

2015

Dados Internacionais de Catalogação da Publicação (CIP)
(Sistema de Bibliotecas PUC Goiás)

R484i Ribeiro, Mirelly da Silva.
Incidência da dengue em menores de quinze anos de idade
no período de 2003 a 2013 no Estado do Tocantins
[manuscrito] / Mirelly da Silva Ribeiro – Goiânia, 2015.
60 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica
de Goiás, Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em
Ciências Ambientais e Saúde.

“Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho”.
Bibliografia.

1. Dengue. 2. Epidemiologia. I. Título.

CDU 616.995.7(043)



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 30 DE OUTUBRO DE 2015 E CONSIDERADA
Aprovada PELA BANCA EXAMINADORA:

1)

Rodrigues
Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho / PUC Goiás (Presidente)

2)

Marcos Gontijo da Silva
Prof. Dr. Marcos Gontijo da Silva / UNIRG (Membro Externo)

3)

Imtraut Araci Hoffmann Pfrimer
Profa. Dra. Imtraut Araci Hoffmann Pfrimer / PUC Goiás (Membro)

4)

Vera Aparecida Saddi
Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi / PUC Goiás (Suplente)

DEDICATÓRIA

Dedico esse estudo a Deus, porque sempre têm me sustentado. Aos meus amáveis pais João e Luzia, que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso carinho e amor, os conhecimentos da integridade, da perseverança e de procurar sempre em Deus a força maior para o meu desenvolvimento como ser humano.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho, por todo esforço, conhecimento e competência na orientação dessa pesquisa;

Ao meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional;

E a todos que direta ou indiretamente participaram da minha formação profissional, o meu muito obrigada.

RESUMO

RIBEIRO, M. S. **Incidência da Dengue em menores de quinze anos de idade no período de 2003 a 2013 no Estado do Tocantins**. 2015. 60 p. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-Goiás. 2015.

A Dengue é uma doença febril aguda, causada por um arbovírus que pertence à família *Flaviridae*. Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo descritivo, ecológico e transversal de casos de dengue confirmados em menores de 15 anos nas três maiores cidades do Estado do Tocantins, no período de 2003 a 2013. As variáveis do estudo foram: gênero, origem, faixa etária, etnia, classificação final dos casos, desfecho da doença. Os dados foram coletados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Foi utilizada a correlação de Pearson para analisar associação entre o número de casos confirmados em relação ano e coeficiente de incidência. Os testes qui quadrado foram realizados visando identificar um padrão de variação conjunta entre o número de casos confirmados em relação as variáveis. Foram identificados 8.211 casos de dengue em menores de quinze anos. A forma clássica da doença prevaleceu sobre a forma grave, acometendo igualmente homens e mulheres, de raça parda e zona urbana. O coeficiente de incidência da dengue em menores de 15 anos permaneceu nos níveis endêmicos, porém crescente, havendo uma correlação positiva e significativa entre o ano e a incidência dos casos. Os maiores coeficientes de incidência da dengue ocorrem nos primeiros meses do ano, correspondendo ao período com elevadas pluviosidades e temperaturas. Houve o crescimento significativo do coeficiente de incidência da dengue em menores de 15 anos durante a série histórica.

Descritores: Dengue. Epidemiologia. Faixa etária.

ABSTRACT

RIBEIRO, M.S. **Dengue incidence in children under fifteen years of age in the period from 2003 to 2013 in the State of Tocantins**. 2015. 60 p. Dissertation (Master's) - Catholic University of Goiás, Goiânia-Goiás.2015.

Dengue is an acute febrile disease caused by an arbovirus that belongs to the family Flaviridae and transmitted by the bite of the mosquito *Aedes aegypti*. It is a descriptive epidemiological study, restrospectivo, ecological with the use of secondary data on the incidence of dengue in children under 15 years from 2003 to 2013, in order to describe its epidemiological characteristics, developed in the three largest urban centers State of Tocantins. The present study identified 8,211 cases in children under fifteen years. The classic form occurred in 99.2%, and 0.8% have progressed to severe dengue, and for both clinical forms most occurred in urban areas (98.4% and 100.0%). Classical Dengue ($p = 0.3814$), and severe ($p = 0.3211$), occurred in both men and women equally. Both forms of the disease is more prevalent in mulatto (63.8% and 68.3%) ($p = 0.0001$). The most affected age group was 10-14 (46.3%) for the classical form ($p = 0.0001$) and 5-9 years (50.7%) to severe form of dengue ($p = 0, 0001$). The dengue incidence rate in children under 15 years remained at endemic levels, but growing and there is a positive and statistically significant correlation ($r = 0.8$; $p = 0.002$) between the year and the incidence of cases. We conclude that in the three largest urban centers in the State of Tocantins Dengue in children under 15 years is endemic urban-based, incident in brown individuals, with equal incidence in both sexes. Being the age group most affected those aged 10-14 years to classic dengue and 5 - 9 years for severe dengue. The present study observed that in Tocantins state is increasing the incidence rate in children under 15 years.

Keywords: Dengue. Epidemiology. Age group.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Composição esquemática e partícula viral da Dengue.....	03
Figura 2 - <i>Aedes aegypti</i>	05
Figura 3 - Mapa do Estado do Tocantins, focando as unidades de análise, Araguaína, Palmas e Gurupi. Tocantins	20
Figura 4 – Coeficiente de incidência da média mensal de Dengue, em menores de quinze anos, em três maiores centros urbanos, Estado do Tocantins, Brasil, 2003 a 2013.....	26
Figura 5 - Diagrama de Controle da Dengue em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos, do Estado do Tocantins, Brasil, 2003-2013.....	26
Figura 6 - Coeficiente de incidência anual da Dengue em menores de quinze anos, em três maiores centros urbanos do Estado do Tocantins, Brasil, 2003-2013.....	27
Figura 7 - Distribuição anual do coeficiente de incidência das formas da dengue em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos, Tocantins, Brasil, 2003 a 2013.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição demográfica dos casos confirmados de Dengue em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos do Estado do Tocantins, Brasil, 2003 a 2013	25
Tabela 2 – Distribuição dos casos de Dengue conforme classificação das formas de FHDD em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos, Tocantins, Brasil, 2003 a 2013	28
Tabela 3 – Desfecho clínico dos casos de dengue em três maiores centros urbanos, Tocantins, Brasil, 2003 a 2013	28

LISTA DE SIGLAS

CI	Coeficiente de Incidência
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DC	Dengue Clássica
DCC	Dengue com Complicações
DENV 1	Vírus Dengue tipo 1
DENV 2	Vírus Dengue tipo 2
DENV 3	Vírus Dengue tipo 3
DENV 4	Vírus Dengue tipo 4
FD	Febre da Dengue
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PNCD	Programa Nacional de Controle da Dengue
RNA	Ácido Ribonucléico
SESAU/TO	Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE SIGLAS.....	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 DEFINIÇÃO	2
2.2. AGENTE ETIOLÓGICO	3
2.3. O VETOR	4
2.4. HISTÓRIA DA DENGUE.....	5
2.4.1. História da Dengue no Mundo	5
2.4.2. História da Dengue no Brasil	7
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	9
2.6 FATORES DETERMINANTES E CONDICIONANTES SÓCIO-AMBIENTAIS URBANOS DA DENGUE .	10
2.7 ASPECTOS ECONÔMICOS	11
2.8 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	12
2.9 DENGUE EM CRIANÇAS	16
3 OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4 MÉTODOS	19
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	19
4.2 LOCALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	19
4.3 FONTE E COLETA DE DADOS.....	21
4.4 OCORRÊNCIA DE CASOS DE DENGUE	21
4.5 ANÁLISE DE DADOS	22
4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	24
5 RESULTADOS.....	25

6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÕES	33
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

A Dengue é uma doença viral cujo agente etiológico é um arbovírus da família *Flaviridae*. A transmissão ocorre através da picada do mosquito *Aedes aegypti*.

Nas últimas décadas ganhou destaque como uma das mais importantes arboviroses no Brasil e no mundo, gerando grande desafio para sociedade e autoridades de saúde. Pois possui ampla distribuição geográfica e pode apresentar amplo espectro clínico (com manifestações das formas graves da doença). Embora a maioria dos casos tenham caráter benigno, a sua alta incidência pode gerar implicações econômicas, sociais e ecológicas importantes.

O desafio gerado por essa doença está muito além do controle do vetor, é ampliando pela ausência de uma vacina e tratamento específico, agregada ainda a fatores sociais, econômicos e ecológicos (urbanização rápida e desordenada, desigualdades sociais que dificultam o acesso à saúde e espaços geográficos muito populosos fornecendo ambiente propício para proliferação do vetor).

É uma doença que atinge todas as faixas etárias, porém algumas estão notoriamente mais propensas ao desenvolvimento das formas graves (extremos de idade). No entanto, a faixa etária não é um fator determinante isolado para o desenvolvimento da forma grave da doença, soma-se a presença de comorbidades, quantidade de sorotipos circulantes na mesma região, hiperendemicidade, infecções secundárias, características individuais e do vírus infectante.

Os indivíduos menores de 15 anos constituem um grupo mais propenso a manifestação das formas graves, pois possuem maior permeabilidade capilar, favorecendo o extravasamento do plasma, uma condição comum das complicações incluídas na Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). As doenças próprias da infância podem dificultar o diagnóstico precoce, constituindo mais um fator de risco para a instalação das formas graves, visto que quanto mais precoce o diagnóstico e instalado o tratamento, melhor o prognóstico.

A Dengue é uma causa de morte evitável, não possui alarmantes índices de mortalidade no Brasil, porém é considerada uma doença negligenciada, endêmica, que exige medidas de controle, diagnóstico precoce e tratamento aos infectados adequadamente gerenciado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

A Dengue é uma doença febril, aguda, cuja etiologia é um vírus pertencente à família *Flaviridae*, do qual se tem conhecimento cinco sorotipos (DENV 1, DENV 2, DENV 3, DENV 4, DENV 5), porém o quinto e último sorotipo descoberto ainda não foi reconhecido pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus – ICTV (MUSTAFA, 2015). Atualmente é considerada a mais importante arbovirose que afeta o homem. O vírus da Dengue é transmitido ao homem pela picada do mosquito *Aedes aegypti* e, ocasionalmente, por outras espécies, como *Aedes albopictus* (SAN MARTÍN et al., 2010).

Dengue é um sério problema de saúde pública, que se configura como principal doença emergente e reemergente na atualidade, apresentando altos índices de incidência em todos os Estados do Brasil (ABE et al., 2012). Gera portanto, uma necessidade constante de pesquisas que explorem cada vez mais os diversos aspectos dessa doença. Apresenta manifestações como infecções inaparentes até sinais de hemorragia e choque, podendo levar a óbito (PAWITAN, 2011).

O prognóstico da doença depende do diagnóstico, clínico e/ou laboratorial, o mais precoce possível, para assim realizar o manejo do tratamento adequado. Nota-se muitas vezes que essas condições mínimas não estão ao alcance dos profissionais de saúde que prestam assistência. Outro grande agravo é a dificuldade de acesso da população aos centros de saúde (MORAES et al., 2013).

Nessas últimas décadas, a incidência da Dengue no Brasil aconteceu entre adultos jovens, apresentando baixa letalidade que a rede ambulatorial do sistema de saúde conseguia prestar assistência com qualidade. O Sistema de Vigilância Epidemiológica de Manaus/AM em 2003 observou, em sua população, o aumento proporcional de manifestações graves da Dengue em menores de 15 anos de idade. Pesquisadores identificaram uma mudança nos padrões etários da incidência da FHD em Manaus no período de 2006 e 2007 (ROCHA; TAIUL, 2009). Outra pesquisa confirmou a mesma mudança em todo estado do Amazonas em 2008 (COSTA, FAÇANHA, 2008). Diante dessa mudança bastante representativa no Brasil, torna-se

necessário capacitar os serviços de saúde em todos os níveis de atenção. Em 2004 o Ministério da Saúde preocupado com o aumento crescente desses casos, reorganizou a capacitação dos profissionais da saúde no manejo da dengue, acrescentando uma abordagem pediátrica bem ampliada (BRASIL, 2011).

2.2. AGENTE ETIOLÓGICO

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 capsídeo (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 capsídeo 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).

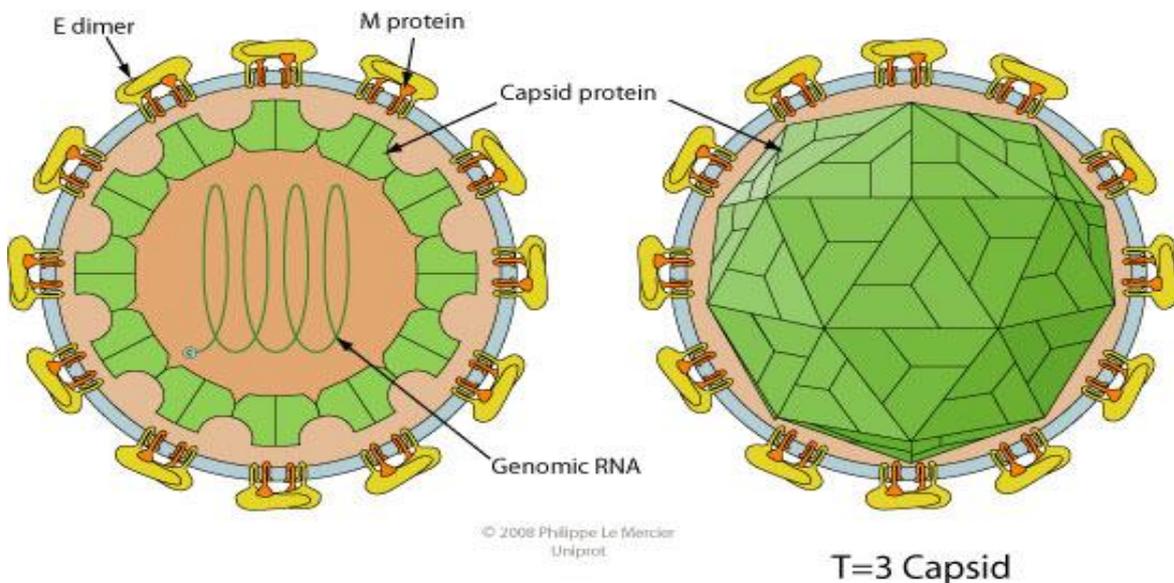


Figura 1: Composição esquemática e partícula viral da Dengue.
Fonte: Mahidol University, 2011

A suscetibilidade ao vírus é universal e a infecção por um tipo viral produz imunidade específica duradoura e proteção parcial e temporal contra os outros tipos virais (JAIN, 2010; SAN MARTÍN et al., 2010).

2.3. O VETOR

Os mosquitos do gênero *Aedes* são conhecidos como transmissores do vírus da Dengue. Sendo classificado em várias espécies do subgênero *Stegomyia*: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Aedes polynesiensis* (CASTRO et al., 2004).

O mosquito *A. aegypti* é de origem africana e se adaptou fortemente às regiões áridas urbanas. É encontrado em todo o mundo, sendo uma espécie predominante em regiões tropicais e subtropicais (BRAGA; VALE, 2007).

Nas Américas a espécie *Aedes aegypti* é a principal espécie responsável pela transmissão da Dengue. É um mosquito com hábitos diurnos e doméstico, que utiliza depósitos de água limpa para depositar seus ovos, sua proliferação está ligada a fatores ecológicos, biológicos e sociais (MORRISON, 2006). A distribuição dos casos de Dengue é mais concentrada em áreas urbanas com características de rápida e desordenada urbanização, densidade populacional exacerbada, recursos socioeconômicos limitados e presença de vários sorotipos circulantes (MURRAY, et al., 2013).

O mosquito *Aedes aegypti* mede menos de um centímetro, tem cor escura e manchas brancas (Figura 2). É uma espécie tropical e subtropical. Seu ciclo é composto por quatro fases: ovo, larva, pupa e adultos. As larvas se desenvolvem em água parada, limpa ou suja. Nesse ciclo aquático existe o poder de adaptação, pois na ausência de um reservatório de água limpa utiliza outros tipos de criadouros, como por exemplo, pneus e esgotos a céu aberto encontrados em vários centros urbanos. É na fase do acasalamento, em que as fêmeas precisam de sangue para garantir o desenvolvimento dos ovos, ocorre a transmissão da doença. (TAUIL, 2008; BRAGA; VALE, 2007)



Figura 2: *Aedes aegypti*

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2015

2.4. HISTÓRIA DA DENGUE

2.4.1. História da Dengue no Mundo

Quando relacionada à outras doenças tropicais a Dengue é considerada uma moléstia relativamente nova, em 1779-1780 ocorreram as primeiras notificações de epidemias de Dengue na África, Ásia e América do Norte (CDC, 2007). Os melhores registros antes do isolamento viral ocorreram na Filadélfia (1778) e ilha de Java, em Jacarta no Egito, em 1779 (MARTINEZ-TORRES, 1990).

Por muito tempo a Dengue foi considerada uma doença benigna. Depois da Segunda Guerra Mundial observou-se a circulação de vários sorotipos em uma mesma região demográfica, sendo esse fato bastante preocupante, pois surgem perspectivas de novas e significativas epidemias de Dengue com manifestações da

forma grave (MARTINEZ-TORRES, 1990). Entre o século XVIII e XX aconteceram oito pandemias de dengue, atingindo vários continentes: Américas, África, Ásia, Europa e Austrália (HOWE, 1977).

Entre 1848 e 1972 apenas 21 países das Américas conseguiriam erradicar o vetor *A. aegypti* do seu território. Porém alguns países não tiveram o mesmo êxito, ocasionando sua reintrodução em países que já haviam eliminado o *A. aegypti*. Em 1960 o retorno das epidemias nas Américas ocorrem notadamente na Venezuela e várias ilhas do Caribe (GUBLER, 2002).

Nas décadas de 1940 e 1950 há registros do início das epidemias da Dengue no Sudeste Asiático durante e após a Segunda Guerra Mundial, e posteriormente expandiu-se para o resto do mundo (PINHEIRO, NELSON, 1997). A característica da incidência da Dengue nessa região sempre foi maior em crianças quando comparada a outras faixas etárias. Na década de 50, nas Filipinas e Tailândia, é descrito, pela primeira vez no mundo, a forma hemorrágica da doença. A partir da década de 70 a dengue passou a causar várias internações e óbitos de crianças em alguns países dessa mesma região (HALSTEAD, 2006).

Em 1964 registra-se a circulação do DENV3 no Taiti, disseminando pelas ilhas mais próximas (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Nas décadas de 80 e 90 observou-se um agravamento da situação, desde a expansão demográfica da virose até o aumento da extensão das epidemias, registrando milhares de casos e óbitos secundárias às formas hemorrágicas da doença, com forte predominância em crianças (GUBLER, 1998). Na década de 80, o Sudeste Asiático concentrava a maior parte dos casos da Dengue registrados no mundo e altos índices de óbitos (GIBBONS; VAUGHN 2002).

A OMS classifica os países do sudeste Asiático em quatro categorias diferentes (A, B, C, D) levando em consideração o perfil epidemiológico e a gravidade clínica da doença. A categoria A é representada pelos países onde a Dengue é um grande problema de saúde pública, observa-se casos de hospitalização e morte entre crianças, a doença é endêmica em centros urbanos, ocorre circulação de múltiplos vírus e há expansão para a área rural (Indonésia, Tailândia, Sri Lanka e Timor Leste). Na categoria B, estão os países em que os ciclos epidêmicos são frequentes, circulam múltiplos vírus e há expansão geográfica para o interior do país (Índia, Bangladesh, Maldivas). Na categoria C, são classificados os países que apresentam endemicidade incerta (Butão, cuja primeira epidemia aconteceu em 2004; Nepal notificou casos de dengue em 2006). Na categoria D, situam-se os países onde não há evidência de

endemicidade, como é o caso da Coréia (OMS, 2007). Esta análise regional do dengue no Sudeste Asiático, onde os quatro tipos de vírus do dengue circulam há muitos anos, reflete o processo transitório e de transformação em que se encontra a Dengue (MACIEL; SIQUEIRA; MARTELLI; 2008).

Em 1981, ocorre em Cuba o primeiro surto de febre hemorrágica da Dengue no continente americano, causada pelo sorotipo DENV2. Registraram 158 óbitos, sendo 101 crianças (KOURI, 2011)

Uma segunda epidemia na América Latina aconteceu na Venezuela entre 1989 e 1990, registrando 3.108 casos de febre hemorrágica da dengue e 73 mortes. Nas Américas notificaram entre 1981 e 1996, em média 42 mil casos de FHD e 581 óbitos (OPAS, 2008).

2.4.2. História da Dengue no Brasil

Nas Américas durante o século XIX foram relatados surtos da Dengue em que não se conhecia o agente etiológico. Nas décadas de 1950 e 1960 o Brasil e 17 países das Américas conseguiram eliminar o vetor de seus territórios. A reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil ocorreu na segunda metade da década de 70, devido à falta de êxito de alguns países nas Américas na erradicação do mesmo (HALSTEAD, 2006; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A epidemia no Estado de Roraima em 1980 foi a primeira documentada clínica e laboratorialmente, com a presença dos sorotipo DENV2 e DENV4. Em 1986, no Rio de Janeiro, surgem casos com sorotipo DENV1, mas a situação epidemiológica agravou-se em 1990, com a entrada do sorotipo DENV2, registrando 613,8 casos por 100 mil habitantes e os primeiros casos de FHD (NOGUEIRA et al., 2001; SIQUEIRA et al., 2005).

Em 2002 houve uma mudança nos aspectos epidemiológicos da dengue como o aumento expressivo nas notificações da doença e hospitalizações, com aumento da incidência das formas mais graves e ocorrência de óbitos (BRASIL, 2011). Havendo também mudança na distribuição etária, com aumento significativo da incidência em menores de 15 anos de idade (ROCHA; TAIUL, 2009).

Focando minimizar ao máximo o impacto da Dengue no país, em 2002, após vivenciar uma grave epidemia, o MS criou permanentemente o Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) no Brasil. Esse programa visa o fortalecimento da vigilância epidemiológica e entomológica, a integração das ações de controle da dengue na Atenção Básica, o desenvolvimento de instrumentos mais eficazes de acompanhamento e supervisão das ações do Ministério da Saúde e dos Estados, a elaboração de ações permanentes para execução em longo prazo e utilização de instrumentos legais que facilitasse a ação de combate ao vetor em casas abandonadas e comércio. Porém a problemática da Dengue ressurgiu a cada ano, mais fortalecida em consequência de aglomerados populacionais nas cidades, e em especial, pelo vetor da doença ter encontrado as condições ideais para sua manutenção e proliferação (FERREIRA; SOUZA; SOARES, 2009).

Até 2006 a FHD incidia na faixa etária de 20 a 40 anos de idade, a partir de 2007 observou-se que 53% dos casos dessa forma da doença ocorreram entre menos de quinze anos de idade (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

A presença de todos os sorotipos em determinada região demográfica favorece o surgimento de novas e significativas epidemias de dengue com formas graves. Além disso, com o crescimento populacional, ocorre um aumento no número de indivíduos suscetíveis aos vírus circulantes ou que tenham anteriormente circulado, favorecendo a mudança na expressão da doença para casos graves e acometimento maior entre as crianças (TEIXEIRA et al., 2009). Nas últimas décadas o país vivenciou quatro grandes epidemias, nos anos de 1998, 2002, 2008 e 2010. Estando todas elas relacionadas à mudança do sorotipo viral predominante. Em 2000 é reintroduzido no Brasil, o sorotipo DENV3, causando em 2002 a maior epidemia de dengue no país, com mais de 1,2 milhões de casos (NOGUEIRA et al., 2001; SIQUEIRA JÚNIOR, et al., 2005).

Atualmente, circulam os quatro sorotipos da dengue entre os países das Américas. O Brasil é o mais afetado em números de casos da Dengue. Até a semana epidemiológica 36 de 2012 foi possível observar, através da análise de casos notificados, o aumento da proporção de casos de FHD em menores de 15 anos de idade (OPAS, 2012).

A circulação de quatro sorotipos simultaneamente, complexidade de controle do vetor, dificuldade de garantia de acesso ao sistema de saúde, inexistência de profilaxia (vacinas) e tratamento específico pode demonstrar certa instabilidade para

possibilidade de novas epidemias, bem como um aumento das formas graves da doença, o que favorece o aumento do risco de óbitos e da letalidade pela Dengue, apresentando tendência ao deslocamento para faixa etária mais jovem (RODRIGUEZ-BARRAQUER, 2011; TUMIOTO, et al., 2014; CARABALI et al., 2015).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O vírus da Dengue causa uma infecção de amplo espectro clínico e patológico. Desde um quadro assintomático até casos sintomáticos, com manifestações de Febre da Dengue (FD) e formas graves da doença, como FHD e Síndrome do Choque da Dengue (SCD), podendo levar ao óbito (GUBLER, 2011).

A FD caracteriza-se por febre de início abrupto, cefaléia, prostração mialgia, artralgia, dor retroorbitária, exantema maculopapular com ou sem prurido, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Na FHD as manifestações clínicas iniciais são as mesmas da febre da dengue, entre o terceiro e o sétimo dia, ocorre a defervescência da febre e a síndrome se instala, com surgimento de manifestações hemorrágicas espontâneas ou provocadas, trombocitopenia e perda de plasma (BRASIL, 2009).

As particularidades do quadro clínico, a gravidade da doença e a magnitude da epidemia dependem das características do vetor, do vírus e da pessoa infectada (KOURI, 2011). A complexidade da patogenicidade da dengue destaca o papel do sorotipo infectante e também a sequência da infecção viral na clínica como resultado da infecção. Crianças com infecções primárias DENV2 são mais assintomáticas, enquanto nas crianças com infecções primárias causadas por DENV3, as manifestações clínicas apresentam-se mais severas (GUZMAN et al., 2012).

A FHD é classificada quanto à sua gravidade, em grau I, II, III e IV. No grau I a manifestação hemorrágica existente é apenas a prova do laço positiva; enquanto no grau II estão presentes manifestações hemorrágicas espontâneas como petéquias, epistaxe, gengivorragia e outros. Nos casos de FHD de grau III já existe colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação; finalmente no grau IV ocorre choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptíveis. Os graus III e IV de FHD são também chamados de síndrome do choque da Dengue (BRASIL, 2009).

2.6 FATORES DETERMINANTES E CONDICIONANTES SÓCIO-AMBIENTAIS URBANOS DA DENGUE

Fatores ecológicos e sócio-ambientais podem facilitar a dispersão do *A. aegypti* em uma determinada região. A urbanização rápida e desordenada, e o crescimento populacional, associado a distribuição desigual dos níveis de renda, criam as condições para que pessoas vivam em condições deploráveis, onde o abastecimento de água, esgoto sanitário e coleta de lixo são ineficientes ou inexistentes favorecendo a emergência da Dengue (TANA et al., 2012). É notório que as notificações são maiores em ambientes urbanos, porém existe uma preocupação na subestimação de casos em áreas rurais, pois ocorre menor acesso ao diagnóstico e dificuldade na cobertura da vigilância epidemiológica (MATOS et al., 2007; MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013).

As condições sócio-ambientais e ecológicas aliadas à ausência de vacina eficaz facilitam a dispersão do vetor, ocasionando a progressão da Dengue no Brasil (MATOS et al., 2007).

Alguns fatores atuam com muita ênfase sobre o problema da Dengue, lembrando que sua dimensão excede as fronteiras do setor saúde (ALMEIDA et al., 2009). A falta de intervenções simples e eficazes como uma vacina; os fatores socioambientais de difícil resolução e dificuldade dos gestores em implementar o PNCD tem feito com que a doença persista como um dos principais desafios à saúde pública. As mudanças climáticas, demográficas e sociais, urbanização e transporte de produtos, complacência frente a doenças infecciosas e vetores, vigilância falha, falta de recursos para a saúde pública e pesquisas, além de programas de controle e prevenção ineficientes são alguns fatores apontados como contribuintes para o ressurgimento e emergência de epidemias da dengue no Brasil (ARUNACHALAM et al., 2010).

A desigualdade social, claramente evidenciada pela distribuição desequilibrada dos níveis de renda, ligada a urbanização rápida e desordenada, 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 (ALMEIDA et al.,

2009; QUINTERO et al., 2014). Os baixos níveis sócio econômico da maioria da população dos países em desenvolvimento levam a más condições de vida, com moradia inapropriada, gerando reservatórios para proliferação de vetores, dificultando a eliminação dos mesmos (BARATA et al., 2007).

Outros fatores responsáveis pelo aparecimento global de Dengue e FHD é o aumento de viagens aéreas e navais, que fornecem o mecanismo ideal para o transporte de patógenos urbanos da dengue entre os diversos centros populacionais do mundo (FAYE et al., 2009; FIGUEIREDO; FIGUEIREDO, 2014)

É importante ressaltar que o setor saúde não é o único responsável pela prevenção e controle da Dengue. São necessários esforços de todos os setores (públicos, privados e comunitários). Essa 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 (LIMA; VILASBÔAS, 2011).

2.7 ASPECTOS ECONÔMICOS

Os impactos econômicos ocasionados pela dengue são difíceis de mensurar, pois estão ligados aos números de casos na população e a utilização de medidas preventivas. Cerca de metade da população mundial está em risco de contrair a infecção por dengue. As estimativas desse ônus econômico estão sujeitas a complexidade transmissão e distribuição da doença. Outro empecilho para análise econômica é o sistema nacional de informações da doença, gerando limitações na disponibilidade, qualidade e uso de dados, conseqüentemente imprecisão na incidência da dengue (SHEPARD et al., 2014).

O custo financeiro que as epidemias da Dengue geram na economia dos países e principalmente nos serviços de saúde é altíssimo, devido à grande demanda para atendimento médico, comprometimento das funções laborais do indivíduo afetado e impacto negativo na qualidade de vida dos mesmos (RODRIGUEZ-BARRAQUER, 2011).

Uma pesquisa realizada no México estimou o custo econômico da dengue utilizando uma perspectiva social, incluindo o controle de vetores, os custos da

vigilância e a carga da doença pelo processo incapacitante na população economicamente ativa. Esse estudo demonstrou que a dengue custa à economia mexicana uma média anual de US \$ 170 milhões. Desse total, \$ 87 milhões corresponde a doença e 83 milhões para o controle de vetores e vigilância. Estas estimativas não incluíam outros custos, tais como sequelas a longo prazo de dengue, co-morbidades, os impactos sobre viagens e turismo, ou a interrupção dos serviços de saúde durante as epidemias (UNDURRAGA et al., 2015)

A dengue traz grandes desafios da saúde pública do Brasil, se caracteriza como uma doença multifatorial de fácil manejo e difícil controle, gera impactos importantes nos diferentes campos da sociedade: social, ambiental e econômicos (CAVALCANTI et al., 2011; CARABALI, et al., 2015).

2.8 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A dengue pode ocorrer em qualquer localização, contando que haja população humana susceptível, presença de vetor e que o vírus seja introduzido. O padrão observado em aspectos epidemiológicos define a sazonalidade da incidência da doença como um dos fatores determinantes. O verão traz aumento da pluviosidade e da temperatura favorecendo a formação de criadouros. Condições sociais, econômicas e de infraestrutura precária, principalmente de abastecimento de água e coleta de lixo, contribuem para o aumento dos casos da doença (PYBUS; RAMBAUT, 2009; SOUZA; SILVA; SILVA, 2010). A incidência da Dengue é mais percebida em grandes centros urbanos, embora esse perfil está sendo alterado, com aumento de incidência também em municípios de pequenos e médio porte (MACIEL et al., 2008).

O mosquito *A. aegypti* apresenta uma extraordinária capacidade de adaptação frente as condições mínimas necessárias a sua reprodução, aumentando a velocidade de circulação e replicação viral (BARBOSA et al. 2012). Portanto o controle do vetor não pode se limitar apenas ao uso de pesticidas (gerando falsa sensação de segurança), a mobilização da população do vetor planejando e implementando suas próprias ações de prevenção da doença é muito valioso (ANDERSSON et al., 2015).

Mesmo com meios de controle do vetor e prevenção, acredita-se que alguns grupos de indivíduos estão mais expostos à doença. Quando tratamos de gênero, o

sexo feminino já foi considerado mais propenso adquirir infecção pelo vírus da dengue, por permanecer maior tempo em casa, local preferido do mosquito *A. aegypti* (FRANÇA, et al., 2011). Atualmente estudos apontam que as diferenças de incidência entre sexo estão se tornando inexpressivas (COSTA, et al., 2011), porém há relatos da forma grave da doença incidir mais sobre o gênero feminino (CARDOSO et al., 2011). Em relação a etnia, alguns estudos denotam que a raça negra possui um efeito protetor sobre as formas graves do vírus da dengue (HALSTEAD, 2006; HALSTEAD, 2007; BLANTON et al., 2008), embora no Brasil a vulnerabilidade social da raça confira uma desvantagem sócio econômica em relação as outras etnias, proporcionando assim risco para dengue grave. É importante ressaltar que em nível individual indivíduos negros são considerados menos susceptíveis, mas em nível ecológico representam um grupo mais propenso para manifestações da forma grave da doença (MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013; GIBSON et al., 2014).

As condições ambientais, a distribuição do vetor e das pessoas, a quantidade de sorotipos circulantes, o grau de imunidade de uma população, a sensibilidade do sistema de notificação, são consideradas como fatores de risco para desenvolvimento da Dengue (MACHADO et al., 2009). A circulação simultânea de quatro sorotipos gera agravamento da situação epidemiológica da doença, ocasionando a possibilidade de epidemias e aumento de casos graves da doença (BARBOSA, et al., 2012). Os indivíduos considerados mais vulneráveis para manifestação das formas graves da doença são os extremos de idade. Embora no Brasil a população mais afetada é adulto jovem, nos últimos anos tem se observado em alguns Estados Brasileiros o deslocamento da incidência para faixa etária mais jovem do que as registradas em anos anteriores (COSTA; FAÇANHA, 2008). A presença de comorbidades, muito comum em indivíduos idosos, é considerada um fator de risco para instalação das manifestações severas da doença. Assim se revela mais um grupo susceptível a forma grave da doença (CARDOSO et al., 2011; FIGUEIREDO et al., 2014).

Na região das Américas a Dengue é caracterizada por apresentar menor incidência de casos graves e de taxa de mortalidade, diferente do observado na região do Sudeste Asiático em que a Dengue grave é endêmica e há registros de muitos óbitos por Dengue (KUMAR et al., 2015).

A infecção por qualquer sorotipo pode causar uma grande variedade de manifestações, desde uma infecção inaparente a um doença grave e mortal, embora exista alguns estudos que denotam cepas mais virulentas e/ou estirpes com maior

capacidade de replicação. A característica viral que infecta o indivíduo não é um fator determinante exclusivo das formas de manifestação da doença, há outros fatores indicados por pesquisadores como influentes no desenvolvimento da Dengue grave. (VALERO; QUIROZ, 2014).

A suscetibilidade ao vírus da Dengue é universal. A imunidade pode ser homóloga (permanente quanto ao sorotipo causador) ou heteróloga (temporária e parcial para os outros sorotipos). Contudo percebemos que ao introduzir um novo sorotipo em uma determinada região eleva-se o risco de epidemias e apresentações de formas graves da doença (CARDOSO et al., 2011; GAXIOLA-ROBLES et al., 2012; TANTAWICHIEEN, 2012; LAM et al., 2013; MURRAY; QUAM; WILDER-SMITH, 2013; FIGUEIREDO et al., 2014; ANDERSON et al., 2014). Outra explicação sugestiva, ainda intrinsicamente ligada ao indivíduo, para aparecimento desse quadro clínico é a presença de comorbidades. Indivíduos com presença de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes, doenças renais e hepáticas, são mais propensos ao agravamento da doença (CARDOSO et al., 2011; TANTAWICHIEEN, 2012; FIGUEIREDO et al., 2014; SAQIB et al., 2014).

Evidências relacionam que o diagnóstico precoce e tratamento bem gerenciado diminuem a mortalidade por Dengue. A terapêutica está bem estabelecida e o manejo do paciente doente é fácil, desde que sejam precoce o diagnóstico e o tratamento. O primeiro sistema para classificação da forma grave da Dengue proposto pela OMS em 1997 era mais complexo, pois envolvia a necessidade de adequação do caso aos critérios de definição de Dengue grave, ainda exigia realização de testes laboratoriais, fator limitante para os países em desenvolvimento, visto que enfrentam grandes dificuldades em ofertar a sua população acesso aos centros de saúde e exames laboratoriais. Em 2009 a OMS propôs uma nova classificação, subdividindo os casos em: Dengue, Dengue com sinais de aviso e Dengue grave, considerada mais eficiente por proporcionar melhor detecção de casos graves quando comparada a classificação de 1997 (CARDOSO et al., 2011; KALAYANAROOJ, 2011; LOVERA et al., 2014). A Dengue possui altos índices de incidências em diversas faixas etárias, porém sua taxa de letalidade ainda é considerada baixa, embora no Brasil estudos apontem que a mortalidade por Dengue vem aumentando ao longo dos anos, como característica presente em todas faixas etárias e regiões do país (COSTA et al., 2011; KUMAR et al., 2015; PAIXÃO et al., 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) calcula que aconteçam anualmente cerca de 50 a 100 milhões de casos de Dengue em todo o mundo. Esta estimativa define quinhentos mil casos FHD e pelo menos 22 mil mortes. Soma-se que, cerca de 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, 40% da população mundial tem o risco de contrair a doença porque vivem em países endêmicos. Assim, a Dengue tornou-se um problema internacional para a saúde pública (WHO, 2009).

A OMS considera aceitável uma letalidade por FHD de até 1% (OMS, 2001). No Brasil a letalidade atinge até 10% (TAUIL, 2008). Uma pesquisa conduzida pelo MS no Rio de Janeiro, estado que registra mais mortes por dengue, investigou 50 óbitos em 2011. A idade média destes pacientes que evoluíram para óbito era de 48 anos. Eles buscaram atendimento rápido e faleceram em média seis dias depois (BRASIL, 2011).

O Ministério da Saúde informou que no período entre 1º de janeiro a 23 de março de 2013 foram notificados 204.650 mil casos de Dengue, 324 casos graves e 33 óbitos. Do total de casos notificados no ano de 2013, 70 mil já foram descartados pelas secretarias municipais de saúde. Em 2012, no mesmo período (1º de janeiro a 23 de março), foram notificados 70.489. Apresentando assim aumento de 190% nos casos notificados de Febre da Dengue, entre os anos de 2013 e 2012 (BRASIL, 2013).

Em relação aos casos graves, foi registrada redução de 6%, se comparado ao mesmo período de 2012. Atualmente, dez estados apresentam incidência acima de 300 casos por 100 mil habitantes: Rondônia (498,7), Acre (677,4), Tocantins (641,1), Minas Gerais (669,9), Espírito Santo (801,5), Rio de Janeiro (405,1), Paraná (448,6), Mato Grosso do Sul (2.947,8); Mato Grosso (774) e Goiás (1.366,9) (DATASUS, 2013).

A Dengue é um doença considerada de morte evitável (99%), a cada ano cerca de 20.000 mortes são estimadas para incidir em 100 países. Juntamente com fatores biológicos pode haver determinantes sociais relacionados à saúde ligados com óbitos por Dengue (CARABALI et al., 2015).

2.9 DENGUE EM CRIANÇAS

Atualmente observa-se a migração de casos graves da doença para a faixa etária mais jovem, fato esse já observado em países asiáticos, com consequente aumento de hospitalizações e óbitos nessa população (RODRIGUEZ-BARRAQUER 2011).

Algumas afecções próprias da faixa etária infantil tornam o diagnóstico da Dengue particularmente difícil na fase inicial, pois a Dengue na criança apresenta-se como uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos, tornando-se um desafio contínuo. (JAIN, 2010). O pediatra deve estar em constante alerta em relação ao diagnóstico da dengue em crianças, pois a instituição da terapia na sua fase inicial pode reverter o cenário atual da dengue principalmente na pediatria, visto que o agravamento da doença geralmente é súbito (ABE et al., 2012).

A Dengue é uma doença que atinge todas as faixas etárias. Dependendo da localidade é mais comum sua incidência em adultos, como é o caso do Brasil, e em outras, mais frequente em crianças, como é o caso no sudeste da Ásia. As crianças são mais susceptíveis as formas graves da doença por apresentarem permeabilidade vascular aumentada (CARDOSO et al., 2011).

Nos últimos anos, é percebida a migração de casos graves da doença para faixa etária mais jovem em alguns Estados brasileiros, fato esse que já observado em países asiáticos (RODRIGUEZ-BARRAQUER, 2011). Atualmente existem relatos que alguns Estados brasileiros demonstraram o deslocamento da incidência da Dengue para faixas etárias menores de 15 anos de idade. Como o que ocorreu em Coari/AM, São Luís/MA, e no Estado do Rio Grande do Norte (COSTA et al., 2011; BARBOSA et al., 2012)

Foram observados em grandes Estados aumento de incidência da Dengue, como ocorreu em Pernambuco entre o período de 2003 a 2006, elevação do risco de morte evidenciado na Bahia em 2008 e índice de letalidade acima de 1% em Manaus, todos os casos na mesma faixa etária, menores de quinze anos (CORDEIRO, et al., 2007; ROCHA; TAUIL, 2009; PASSOS; FIGUEIREDO, 2011;).

Os maiores índices de FHD, no Brasil, se dão entre os adultos jovens, mas observa-se uma relativa significância no aumento da incidência em crianças menores de cinco anos de idade (SAN MARTÍN et al., 2010). Esse deslocamento para faixa

etária entre menores de 15 anos contribui para o aumento da incidência de casos graves da dengue, que também já vem sendo registrado no Brasil (SIQUEIRA JUNIOR et al., 2005; HALSTEAD, 2006; CORDEIRO et al., 2007; BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

Em crianças menores de dois anos de idade, os sintomas gerais para diagnóstico da Dengue pode ser facilmente confundido com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária. Assim, o quadro grave da doença pode ser a primeira manifestação clínica, evoluindo subitamente para gravidade, diferente do que acontece com indivíduos adultos. No Brasil percebe-se uma deficiência em informações e publicações em relação à evolução para gravidade e óbitos em crianças (ABE et al., 2012).

Descrever os mais variados aspectos clínicos e laboratoriais, durante os períodos epidêmicos auxilia no grande desafio para os clínicos que trabalham como sentinelas da vigilância epidemiológica: a realização do diagnóstico nos períodos de endêmicos (ZAMBON et al., 2010).

Justifica-se, portanto toda preocupação do Ministério da Saúde, OMS e todos os órgãos relacionados à saúde no Brasil e no mundo, em intensificar ações preventivas em torno da transmissão da doença. Intensificando capacitações e estudos relacionados ao tratamento da Dengue, independente da manifestação clínica, em toda população, com enfoque especial em menores de 15 anos, visto que estudos recentes apontam esses indivíduos como mais propensos a formas graves da doença (OMS, 2001).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever características epidemiológicas da Dengue em menores de 15 anos de idade nas três maiores cidades do Estado do Tocantins a partir de 1º de Janeiro de 2003 a 31 de Dezembro de 2013.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a incidência da Dengue em menores de 15 anos;
- Descrever a incidência das formas graves da Dengue (DCC, FHD, SCD) em menores de 15 anos;
- Descrever o comportamento da Dengue em menores de 15 anos no período de 2003 a 2013.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico do tipo descritivo, ecológico e transversal de casos de Dengue confirmados nas três maiores cidades do Estado do Tocantins, no período de 1º de Janeiro de 2003 à 31 de Dezembro de 2013.

4.2 LOCALIZAÇÃO DO ESTUDO

O Tocantins é um dos 27 Estados do Brasil, sendo a unidade federativa mais nova. Com população de aproximadamente 1.383.445 habitantes, com área de 277.720,50 km² e 139 municípios. Está localizado a sudeste da Região Norte e tem como limites Goiás ao sul, Mato Grosso a oeste e sudoeste, Pará a oeste e ao noroeste, Maranhão ao norte, nordeste e leste, Piauí ao leste e Bahia ao leste e sudeste. A economia se baseia no comércio, na agricultura, na pecuária e em criações. Suas três maiores cidades são: Palmas, Araguaína e Gurupi (IBGE, 2010).

Limita-se com os Estados das regiões Nordeste, Centro-Oeste e do próprio Norte, e apresenta população de 1.373.551 habitantes distribuída entre 139 municípios (IBGE, 2010).

O estudo foi realizado nas cidades de Palmas, capital do Estado do Tocantins, localizada a 831 Km de Brasília, em Araguaína localizada a 378 Km de Palmas e em Gurupi localizada a 245 Km de Palmas (Figura 3).

Palmas é a capital do Estado do Tocantins. Sua população registrada, em 2010, foi de 242.070 habitantes.

A população do município de Araguaína segundo o censo de 2010 foi de 150.520 habitantes, sendo considerado o segundo município mais populoso do estado (IBGE, 2010).

Gurupi de acordo com o censo de 2010 apontou uma população de 76.755 habitantes. Com área de 1.836,091 km², localiza-se no limite divisório de águas entre

o Rio Araguaia e o Rio Tocantins, às margens da BR-153 (Rodovia Belém-Brasília). Gurupi é a terceira maior cidade do Tocantins, sendo o polo regional de toda a região sul do estado

Em todo Estado é predominante o clima tropical. Caracterizado por temperaturas altas durante todo ano. Possui duas estações bem definidas: estação da seca, com temperaturas mais altas podendo atingir 40°C e estações chuvosas com temperaturas mais amenas.

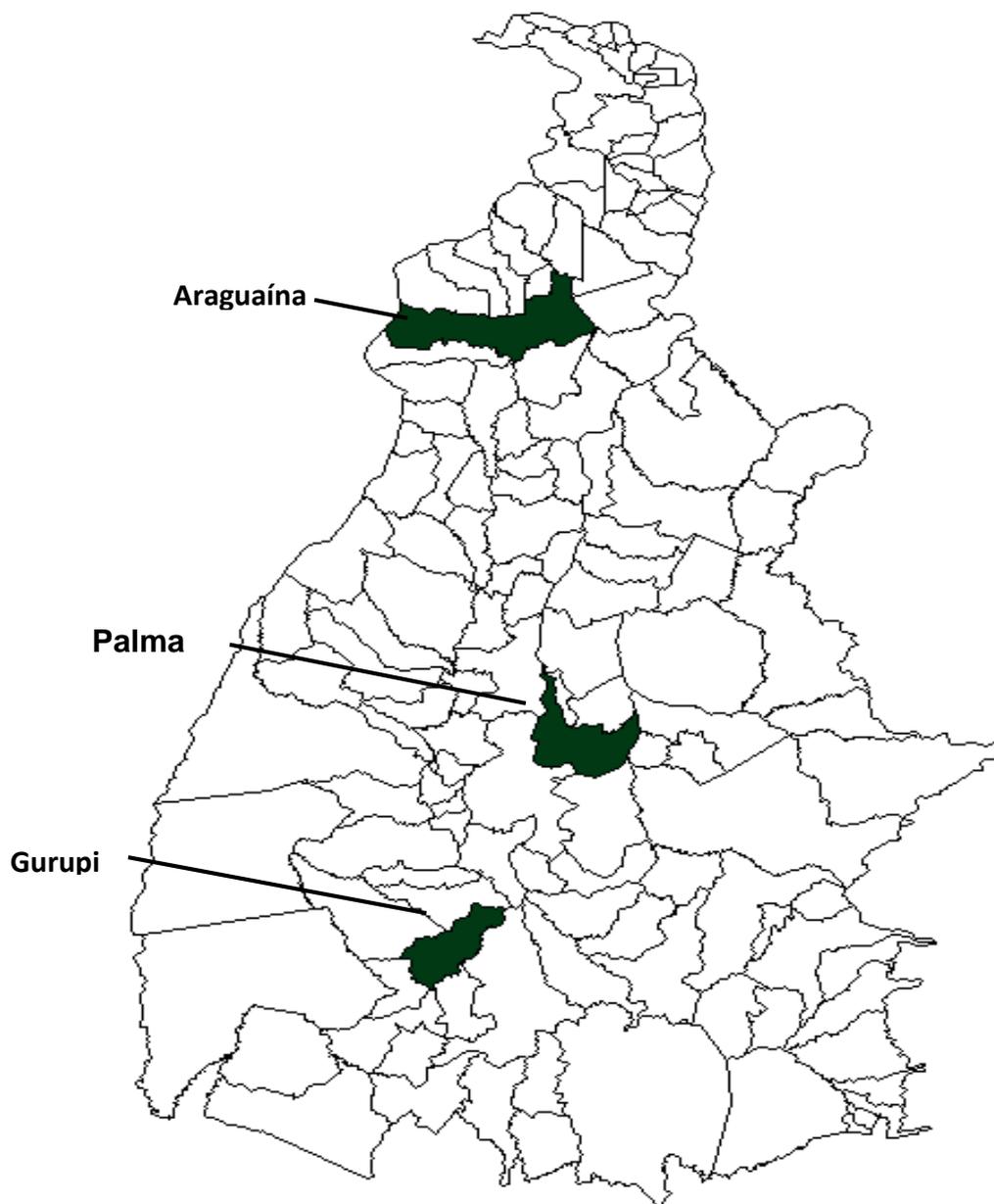


Figura 3: Mapa do Estado do Tocantins, focando as unidades de análise, Araguaína, Palmas e Gurupi. Tocantins.

4.3 FONTE E COLETA DE DADOS

As informações referentes aos casos diagnosticados da dengue ocorridos no período de 2003 a 2013 nos Municípios de Palmas, Gurupi e Araguaína foram armazenados em um banco de dados contendo as variáveis correspondentes às informações da ficha de notificação da dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Secretaria Estadual de Saúde.

As estimativas populacionais anuais empregadas como denominadores para os cálculos dos coeficientes de incidência e de mortalidade pela doença foram obtidas no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE

Fizeram parte do estudo todos os casos de dengue com diagnóstico clínico/epidemiológico e laboratorial em indivíduos residentes no Município Palmas, Gurupi e Araguaína no período de 2003 a 2013 com idade menor de 15 anos. O critério adotado para confirmação dos casos de dengue clássica foi clínico/epidemiológico/laboratorial e os casos graves, somente laboratorial. As variáveis do estudo foram: gênero (masculino e feminino), origem, etnia, classificação final dos casos (dengue clássica, dengue grave), desfecho da doença (cura, óbito por dengue), faixa etária subdividida em: < 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 14. Tais variáveis foram embasadas segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins (SESAU).

4.4 OCORRÊNCIA DE CASOS DE DENGUE

A classificação clínica dos casos de dengue foi definida de acordo com protocolo do MS, como:

Dengue Clássica (DC): são casos confirmados da doença por critério clínico epidemiológico, muito utilizado em períodos epidêmicos e por critério laboratorial, com exame laboratorial específico confirmatório de infecção pelo vírus da dengue (BRASIL, 2008).

Vale destacar que os casos de Dengue Com Complicações (DCC), Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome do Choque da Dengue (SCD), foram considerados como Dengue Grave para fins deste estudo.

DCC: são casos que não se enquadram como DC e não apresentam os critérios estabelecidos para serem classificados como FHD. São comuns alguns achados clínicos: insuficiência hepática, disfunções graves do Sistema Nervoso Central e cardiorrespiratória, hemorragia digestiva, plaquetopenia $\leq 50.000/\text{mm}^3$, derrames cavitários. A confirmação desses casos deve ocorrer criteriosamente pelo critério laboratorial (BRASIL, 2008.)

FHD: são casos confirmados laboratorialmente com apresentação dos seguintes sintomas: febre ou história de febre recente de até sete dias com pelo menos um dos 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 (BRASIL, 2013).

SCD: são casos definidos com apresentação de choque profundo com pressão arterial inaudível e pulso imperceptível (BRASIL, 2008).

4.5 ANÁLISE DE DADOS

A correlação de Pearson foi utilizada para analisar a associação entre o número de casos confirmados em relação ano e coeficiente de incidência, visando identificar um padrão de variação conjunta entre essas variáveis, utilizando o programa GraphPadPrism 5.0. Utilizou-se o BioEstat 5.0 para realizar os testes qui quadrado. Sendo esses utilizados para avaliar a associação entre o número de casos confirmados em relação a origem, sexo e faixa etária, visando identificar um padrão de variação conjunta entre essas variáveis. Foram considerados como estatisticamente significantes, os valores de p menores que 0,05.

Foi utilizado o programa Tabwin versão 3.6 para extração dos dados, e o Microsoft Excel versão 2010 para o processamento, tabulação, análise descritiva dos dados e confecção dos gráficos.

O coeficiente de incidência da Dengue foi calculado pelo número de casos diagnosticados de Dengue em menores de 15 anos de idade dividido pela população exposta na mesma faixa etária x 100.000 habitantes.

O coeficiente de incidência da média mensal de Dengue foi calculado pelo número médio de casos por meses em menores de 15 anos de idade, na série histórica estudada, dividido pela população exposta na mesma faixa etária x 100.000 habitantes.

O diagrama de controle é um bom instrumento estatístico para a identificação de epidemias de doenças. Para sua confecção são calculadas as incidências médias mensais referentes aos anos anteriores ao que se quer analisar, abrangendo um intervalo de tempo em geral de dez anos, que apresentam comportamento regular ou cujas incidências são semelhantes entre si, não apresentando grandes flutuações.

Em seguida, calculamos, ano a ano, o desvio padrão mensal para levarmos em conta a dispersão dos valores observados em relação à incidência média obtida. Assim com esses valores, incidências médias mensais e respectivos desvios padrão, vamos estabelecer um intervalo de variação que será considerado normal. O diagrama de controle foi construído, então, com os valores das incidências médias mensais acrescidas de 1,96 vez o desvio padrão. Com as incidências médias acrescidas de 1,96 vez o desvio padrão, obtemos o limite superior do nível endêmico.

4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Casos confirmados nas três maiores cidades do Tocantins (Palmas, Araguaína e Gurupi) em menores de 15 anos de idade.

4.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indivíduos com idade superior a 15 anos e soronegativos.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados foram obtidos exclusivamente de fonte secundária, sem identificação dos casos, em conformidade com os requisitos constantes na Resolução CNS no 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Este estudo é baseado em dados secundários, e toda a informação apresentada é de domínio público. Nenhuma variável permitiu a identificação de indivíduos. Assim, a aprovação do estudo por um Conselho de Ética em Pesquisa não se fez necessária.

5 RESULTADOS

No período de 2003 a 2013 foram confirmados 8.211 casos de Dengue em menores de 15 anos nos três maiores centros urbanos do Estado do Tocantins. A forma clássica ocorreu em 99,2%, e 0,8% evoluíram para dengue grave, sendo que para ambas formas clínicas a maioria ocorreu na zona urbana, (98,4% e 100,0%). A Dengue acometeu igualmente ambos os gêneros, tanto para Dengue clássica ($p=0,3814$), quanto para Dengue Grave ($p=0,3211$). A doença ocorreu mais em indivíduos pardos, para ambas as formas da doença (63,8% e 68,3%) ($p=0,0001$). A faixa etária mais acometida foi a de 10 a 14 (46,3%) para a forma clássica ($p=0,0001$) e de 5 a 9 anos (50,7%) para forma grave da dengue ($p=0,0001$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição demográfica dos casos confirmados de dengue em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos do Estado do Tocantins, Brasil, 2003 a 2013.

Variáveis	Dengue Clássica			Dengue Grave		
	N	%	p^*	N	%	p^*
Origem						
Urbana	8014	98,4	0,0001	67	100,0	-
Rural	53	0,7		0	0,0	
Periurbana	77	0,9		0	0,0	
Total	8144	100,0		67	100,0	
Gênero						
Masculino	4113	50,5	0,3814	28	43,1	0,3211
Feminino	4033	49,5		37	56,9	
Total	8146	100,0		65	100,0	
Etnia						
Branca	2239	27,5	0,0001	18	30,0	0,0001
Preta	392	4,8		1	1,7	
Amarela	202	2,5		0	0,0	
Parda	5199	63,8		41	68,3	
Indígena	27	0,3		0	0,0	
Ignorado	92	1,1		0	0,0	
Total	8151	100,0		60	100,0	
Faixa etária						
<1ano	346	4,2	0,0001	06	9,0	0,0001
1 a 4	1313	16,2		08	11,9	
5 a 9	2714	33,3		34	50,7	
10 a 14	3771	46,3		19	28,4	
Total	8144	100,0		67	100,0	

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

* qui-quadrado

Os maiores coeficientes de incidência média mensal ocorreram nos meses de fevereiro, março e abril, decrescendo nos períodos em que diminuem a pluviosidade. (Figura 4).

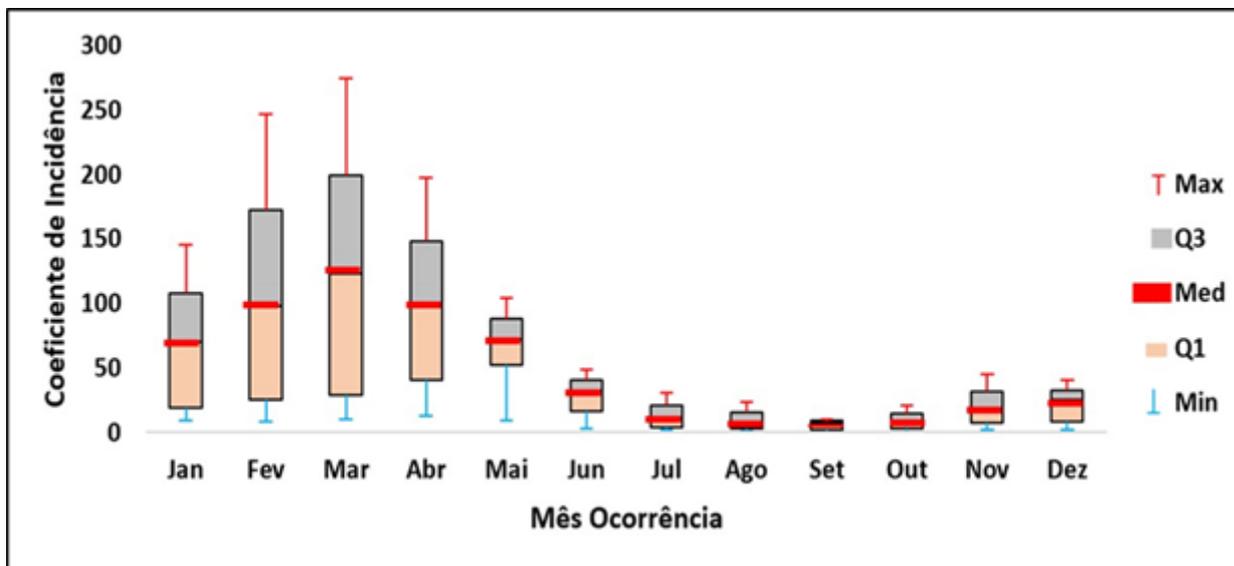


Figura 4: Coeficiente de incidência da média mensal de Dengue, em menores de 15 anos, em três maiores centros urbanos, Estado do Tocantins, Brasil, 2003 a 2013.

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

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 5).

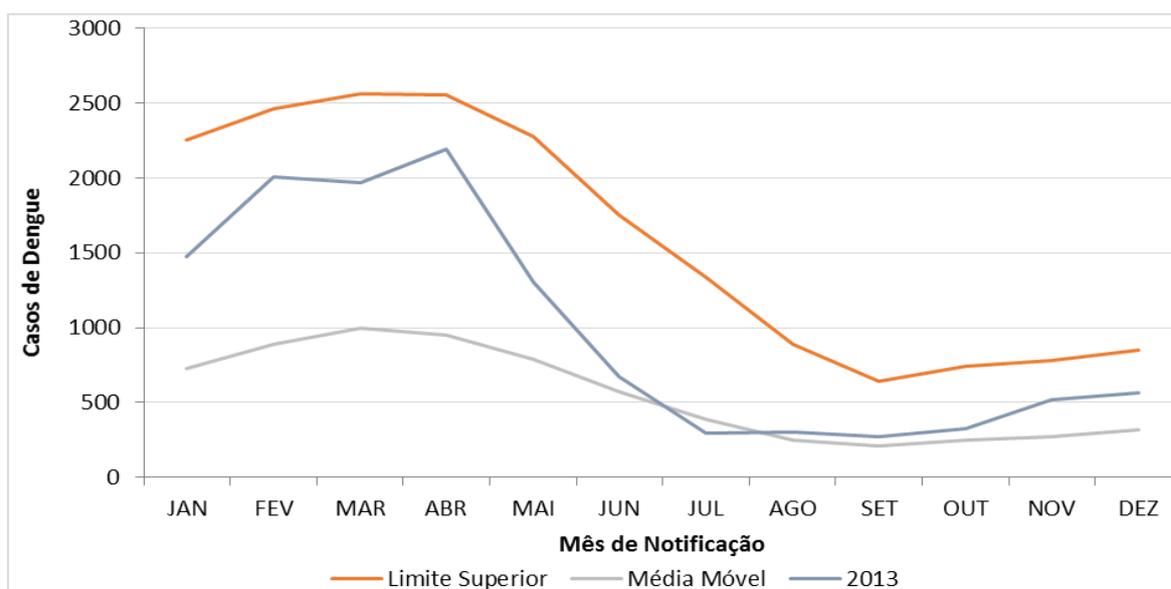


Figura 5: Diagrama de Controle da Dengue em três maiores centros urbanos, do Estado do Tocantins, Brasil, 2013.

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

O coeficiente de incidência da Dengue em menores de 15 anos nesses centros urbanos é crescente ao decorrer da série histórica estudada, apresentando uma correlação positiva significativa ($r=0,8$; $p=0,002$) (Figura 6).

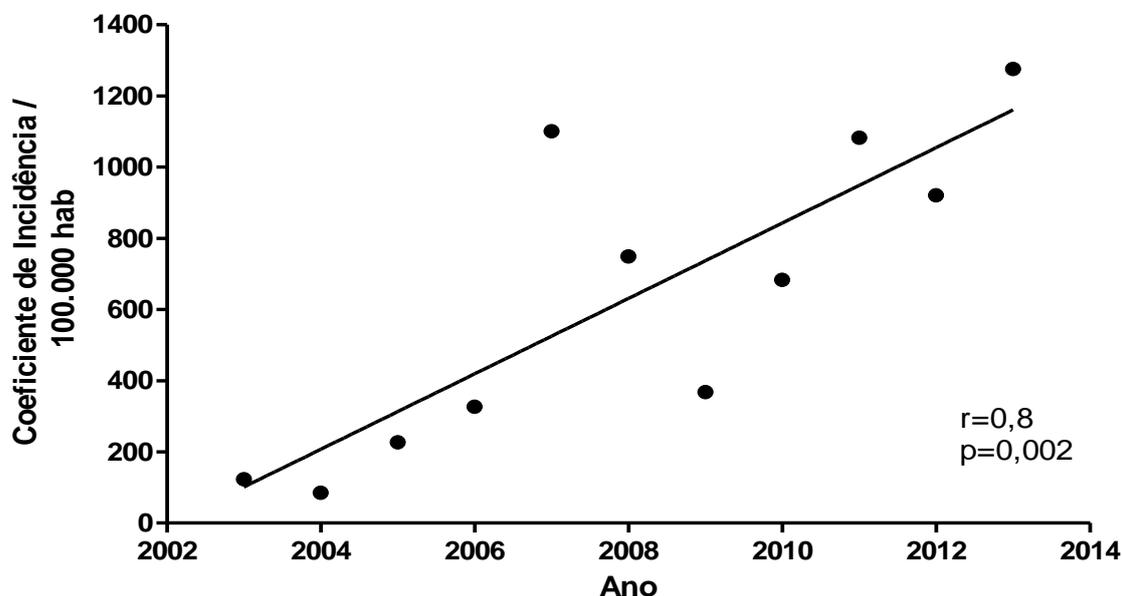


Figura 6: Coeficiente de incidência anual da dengue em menores de quinze anos, em três maiores centros urbanos do Estado do Tocantins, Brasil, 2003-2013

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

Maiores coeficientes de incidência anual para a dengue clássica ocorreram nos anos de 2007, 2011 e 2013, ($p = 0,0001$) para a Dengue grave foi em 2008 ($p = 0,0001$) (Figura 7).

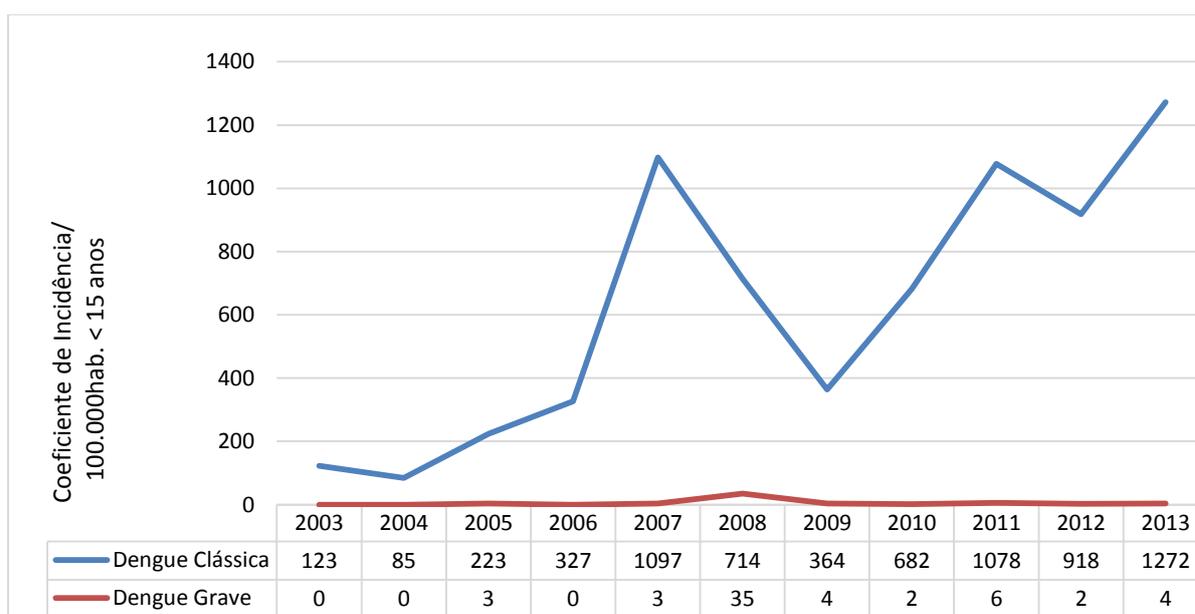


Figura 7: Distribuição anual do coeficiente de incidência das formas clínicas da dengue em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos, Tocantins, Brasil, 2003 a 2013.

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

A maior frequência de casos que evoluíram para a forma da Febre Hemorrágica da Dengue foi do Grau II. Sendo que no ano de 2008 ocorreu a maior incidência (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição de casos de dengue grave conforme classificação das formas da Febre Hemorrágica da Dengue em menores de quinze anos em três maiores centros urbanos, Tocantins, Brasil, 2003 a 2013.

Ano	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
2003				
2004			02	
2005				
2006		01		
2007				
2008	03	10	01	02
2009		10		
2010	01			
2011	03	03	01	
2012		03		
2013		02		
Total	07	20	04	02

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

No período do estudo a maioria dos pacientes evoluiu para a cura (99,99%). Ocorreu somente um óbito (0,01%) (Tabela 3).

Tabela 3: Desfecho clínico dos casos de dengue em três maiores centros urbanos, Tocantins, Brasil, 2003-2013.

Ano	Cura		Óbito	
	N	%	N	%
2003	135	1,6	-	-
2004	95	1,2	-	-
2005	264	3,2	-	-
2006	386	4,7	-	-
2007	1320	16	-	-
2008	808	9,8	-	-
2009	399	4,9	-	-
2010	820	10	1	0,01
2011	1309	16	-	-
2012	1117	13,6	-	-
2013	1557	19	-	-
Total	8210	99,99	1	0,01

Fonte: Sistema Nacional de Agravos de Notificação, 2013

6 DISCUSSÃO

O cenário envolvendo o aumento do número de casos de Dengue no meio urbano é comum a todos os Estados brasileiros. Na região do estudo houve um incremento de 1074% de casos da dengue em menores de quinze anos na série histórica estudada. A zona urbana foi a região com maior número de casos de dengue (98,4%). Esse aumento decorre provavelmente a múltiplos fatores, como o êxodo rural ocorrido nas últimas três décadas que elevou em aproximadamente 80% a concentração da população brasileira em áreas urbanas, gerando condições insatisfatórias de habitação e saneamento básico; confirmando as condições ecológica e sócio-ambiental como facilitadores da dispersão do vetor, assim como o processo industrial moderno que também contribui para proliferação do vetor, visto que as embalagens descartáveis desprezadas inadequadamente fornecem condições ideais para proliferação do vetor (CARMO, 2012; MURRAY; QUAM; WILDER-SMITH, 2013; HORSITCH; TOZAN; WILDER-SMITH, 2015). 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 (IBGE, 2010). Em contrapartida, em localizações com populações menores, o número de casos tende a esgotar-se depois de um período de intensa transmissão (ANDERSON et al., 2012). No entanto, uma associação de outros fatores relacionados ao vetor, ao hospedeiro humano e ao vírus pode influenciar a dinâmica da transmissão do vírus da dengue.

Ambas as formas clínicas da Dengue pode incidir igualmente nos dois gêneros, como já demonstrado em estudos realizados em diferentes regiões do Brasil (ESCOSTEGY et al., 2013), entretanto outro estudo brasileiro, demonstrou que as mulheres são mais frequentemente acometidas pela forma grave da doença (MORAES; DUARTE; DUARTE, 2013). Algumas pesquisas apontam que a Dengue acomete mais frequentemente as mulheres, por permanecerem maior tempo na residência e região peridomiciliar, locais onde se encontram condições mais favoráveis a proliferação do mosquito *A. aegypti*, ou também por estas buscarem mais os serviços de saúde (KHAN et al., 2013), embora em outros países, como na Malásia, recentes pesquisas denotam acometimento maior no gênero masculino (MOHD-ZAKI et al., 2014; CHEAH et al., 2014).

Nos centros urbanos estudados a maioria da população é da raça parda (63,3%), o que pode explicar a maior incidência da doença entre os indivíduos com esse fenótipo (IBGE, 2010b). Embora em estudos realizados em outros centros urbanos os casos de dengue ocorreram em pessoas da raça branca 52% e 37%, respectivamente (SANTOS et al., 2009; SILVA JÚNIOR, 2012). A caracterização da etnia em relação a Dengue aponta que todas raças estão expostas ao vetor, mas existe uma hipótese que a raça negra é geneticamente protegida e a raça branca apresenta maior risco de evolução para formas graves da doença quando comparadas a raça negra (MAWSON, 2013; GIBSON et al., 2014).

Contudo é uma doença que acomete indivíduos de todas as faixas etárias, principalmente adultos (ESCOSTEGUY et al, 2013; XAVIER, et al., 2013). Mas de acordo registros de outros estudos, foi identificado o deslocamento epidemiológico da doença para populações com faixas etárias mais jovens (ESCOSTEGY et al., 2013; GIBSON et al., 2013; VALADARES, et al., 2013). Cabe destacar que esses valores podem estar subestimados, em razão da dificuldade de identificação da doença em pediatria, a indefinição da *causa mortis*, acrescido da falta de diagnóstico diferencial entre a dengue com outras doenças exantemáticas da infância, assim como as subnotificações decorrente da dificuldade para diagnosticar as formas clínicas leves e moderadas em crianças (ABE; MARQUES; COSTA, 2012).

No Brasil existe a hiperendemicidade do vírus, envolvendo circulação simultânea de quatro sorotipos da Dengue, DENV-1 a 4. Esse fato pode ocasionar futuramente aumento da morbi-mortalidade e das formas graves da doença (FIGUEIREDO, 2012). A circulação de diferentes sorotipos, associados aos fatores sócio-ambientais, podem ser determinantes para a manutenção crescente da incidência da doença.

Apesar do coeficiente de incidência da Dengue em indivíduos menores de quinze anos ser endêmico na região estudada, apresenta ao longo da série histórica aumento no número de casos entre pessoas com faixas etárias mais jovens. Infere-se, portanto, que a possível circulação de novos sorotipos aos quais essa população ainda não foi exposta, e a crescente qualificação dos profissionais da saúde em diagnosticar Dengue em crianças, pode estar associado com o aumento desses casos (ESCOSTEGUY et al., 2013). Países como Venezuela, Honduras e México a Dengue tem maior incidência em crianças com idade inferior a 15 anos, enquanto no Brasil é maior a incidência em adultos jovens, porém observando crescente número de casos

da doença em crianças com idade inferior a 15 anos (PAIXÃO et al., 2013; MURRAY; QUAM; WILDER-SMITH, 2013).

No Brasil, assim como em outros países tropicais, os primeiros meses do ano, correspondem ao período do verão que é muito chuvoso e as temperaturas são normalmente elevadas, que favorecem a disseminação do vetor (POLWIANG, 2015). Embora já é conhecido que a pluviosidade elevada não é único fator associado com o aumento do número de pessoas infectadas (VALADARES et al., 2013). Durante o inverno, caracterizado como período de seca, existe registros da transmissão da doença. Isso demonstra que permanecem as condições necessárias para que ocorra o ciclo evolutivo do mosquito, como caixas d'água, pneus, embalagens plásticas contendo água (TUMIOTO et al., 2014; PAIXÃO et al., 2015). Apesar do aumento do coeficiente de incidência, da Dengue durante o verão, em nenhum momento os registros de casos extrapolaram o nível endêmico. Certamente, esse possa ser resultado da implementação de medidas de controle do vetor.

A partir de 2007 observa-se na América, inclusive no Brasil, o aumento da incidência da FHD em crianças e que nessa faixa etária são maiores os riscos de letalidade e de desenvolver as formas graves da Dengue (VICENTE et al., 2012; ESCOSTEGUY, et al., 2013; BRANCO et al., 2014). A partir do ano de 2008 foi registrado o maior número de casos de FHD que podem estar associados com a circulação do vírus da Dengue tipo 3, e a reemergência do tipo 2, no Estado do Tocantins (VALADARES, 2010). A emergência de um novo sorotipo e a reemergência do sorotipo do vírus da Dengue, pode ter propiciado o aumento da população suscetível a este sorotipo, e como consequência o aumento dos casos graves de Dengue. 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, como explica a teoria que vincula a ocorrência de casos graves com as infecções sucessivas (LUCENA et al., 2012).

Estudos demonstram que a forma grave está associada com repetida exposição aos subtipos do vírus da Dengue (LAM et al., 2013; FIGUEIREDO G.; FIGUEIREDO M., 2014; ANDERSON et al., 2014). Além de fatores associados às características próprias de pessoas dessa faixa etária, fatores ambientais relacionados às características urbanas, a alta endemicidade, a demora em fazer o diagnóstico e o início do tratamento podem contribuir para o agravamento da doença nessa faixa etária (VICENTE et al., 2012). A precisão em identificar casos graves

inicialmente pode determinar o bom prognóstico da doença, refletindo em taxas de letalidade dentro dos padrões preconizados pela OMS como satisfatórios, até 1% (OMS, 2001).

Indivíduos com diagnóstico de Dengue, em sua maioria, apresentam prognósticos bons. Porém o grande desafio é conseguir identificar a pequena minoria de pacientes que irão evoluir para as formas graves da doença, e interferir de modo eficaz (GIBSON et al., 2014). O Brasil tem revelado taxas de letalidade acima do aceitável pela OMS, podendo justificar-se pela demora para procura ao atendimento médico e dificuldade de detecção de casos graves (BRASIL, 2011). No Estado do Tocantins a partir do ano de 2008 foi registrado o maior número de casos de Febre Hemorrágica da Dengue que podem estar associados com a circulação do Vírus da Dengue tipo 3, e a reemergência do tipo 2 (VALADARES; FILHO, 2010).

A partir 2008 em alguns Estados do Brasil indivíduos menores de 15 anos passaram representar a população com maior risco de morrer por Dengue, Manaus em 2007 apresentou coeficiente de letalidade de 4%. No Estado do Rio de Janeiro, 86% das mortes por Dengue incidiram em menores de 15 anos no ano de 2008, e no Estado da Bahia entre os anos de 2008 e 2009 houve aumento de 160% de óbitos por dengue na referida faixa etária (ROCHA; TAUIL, 2009; TEIXEIRA et al., 2009; PASSOS; FIGUEIREDO, 2011). Nessa pesquisa observamos que nos Centros Urbanos estudados ainda não foi identificado o mesmo cenário desses Estados, embora tenha sido crescente o coeficiente de incidência nessa população. O grande desafio consiste em promover políticas públicas eficientes, visto que o extermínio do vetor é o único meio de combate à doença. Pelo presente estudo observamos que no Estado do Tocantins ainda não ocorreu esse cenário observado nesses Estados, embora é crescente o coeficiente de incidência nessa população.

7 CONCLUSÕES

- Não houve diferença estatística na incidência em relação ao gênero, tanto para Dengue Clássica ($p=0,3814$), quanto para Dengue Grave ($p=0,3211$). Ambas as formas da doença foram mais prevalente na raça parda (63,8% e 68,3%) ($p=0,0001$).
- A faixa etária mais acometida foi a de 10 a 14 (46,3%) para a forma clássica ($p=0,0001$) e de 5 a 9 anos (50,7%) para forma grave da dengue ($p=0,0001$).
- O coeficiente de incidência da Dengue permaneceu nos níveis endêmicos.
- O coeficiente de incidência apresentou-se crescente, havendo uma correlação positiva significativa ($r=0,8$; $p=0,002$).
- Nos três centros urbanos do Estado do Tocantins é crescente o coeficiente de incidência em menores de 15 anos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização dessa pesquisa permitiu elencar alguns pontos crítico do cenário da Dengue no Estado do Tocantins. Possuímos um sistema alimentado com baixos registros das formas graves dessa doença. Esse fato nos leva a questionar se essa realmente é a realidade vivida ou se existe subnotificações dos casos ou ainda profissionais incapacitados para diagnosticar dengue em menores de quinze anos, visto que a literatura já revela que é uma prática difícil entre os diversos profissionais da saúde.

O diagnóstico da Dengue permanece como um desafio, principalmente em crianças, confirmando a constante necessidade de capacitações entre os diversos profissionais da saúde para que os números de casos de dengue não sejam subestimados.

Existe uma dificuldade visível em monitoramento viral no Estado. O sistema contém registros a partir de 2006, os quais não desenham a realidade vivida, pois não tem estrutura para atender os diversos municípios do Estado.

O controle da Dengue atualmente limita-se ao controle vetorial. Portanto o serviço de vigilância epidemiológica deve estar bem estruturado, garantindo com políticas efetivas ações com resolutividade desde o combate ao vetor até a assistência com qualidade no nível primário da rede de saúde. Dentro desse serviço também deve haver acompanhamento dos casos graves e seu desfecho clínico, objetivando aprimorar a qualidade na assistência aos indivíduos.

É importante a continuidade dos estudos para observar a incidência da dengue em menores de quinze anos no Estado do Tocantins. Observando que essa é uma tendência de vários outros Estados Brasileiros e países do continente americano. Destacando a grande gravidade e impacto que esses casos geram no sistema de saúde.

O fato de ainda não termos imunização eficaz e tratamento específico antiviral exigem ferramentas eficientes para prevenção da doença. A luta contra o vetor deve envolver políticas de saúde capazes de contornar os grandes problemas apresentados hoje. Estendendo-se a inúmeras ações envolvendo poder público e população, como diminuição dos criadores do mosquito transmissor, conscientização da população, planejamento de ocupação urbana.

A Dengue representa um problema não só de saúde pública, mas também de ordem social e econômica. Para tanto, é necessário articulações que envolvam projetos de investigação multidisciplinares, desde antropólogos, sociólogos, educadores, epidemiologistas e outros profissionais. Articulações que envolvam projetos de investigação multidisciplinares, desde antropólogos, sociólogos, educadores, epidemiologistas e outros profissionais.

REFERÊNCIAS

ABE, A. H. M.; MARQUES, S. M.; COSTA, P. S. **Dengue in children: from notification to death.** Revista Paulista de Pediatria. 2012; v.30, n.2, p.263-71.

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; v.43, n.4, p. 666-673.

ANDERSON K.B., GIBBONS R.V., CUMMINGS D.A., NISALAK A., GREEN S., LIBRATY D.H., JARMAN R.G., SRIKIATKHACHORN A., MAMMEN M.P., DARUNEE B., YOON I.K., ENDY T.P. **A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand.** Journal of Infectious Diseases. 2014; v. 209, n.3, p. 360-368,.

ARUNACHALAM N. et al. Eco-Bio-Social determinants of dengue vector breeding: a multi country study in urban and peri-urban Asia. **Bulletin World Health Organization.** 2010; v.88, n.3, p.173–184.

BARATA, R. B.; ALMEIDA, M. F; MONTERO, C. V.; SILVA, Z. P. As desigualdades na saúde com base na etnia, em indivíduos com idade entre 15 e 64 anos, Brasil, 1998. **Caderno de Saúde Pública.** 2007; v.23, p. 305-313.

BARBOSA, I.R. et al. **Epidemiologia do dengue no Estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2000 a 2009.** Epidemiologia Serviço Saúde. 2012; v.21, n.1, p.149-157. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000100015>.

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. **Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa.** Revista Estudos Avançados. 2008; v.22, n.64. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300005>

BLATON R. E.; SILVA, L.K., MORATO, V. G.; PARRADO, A. R.; MELO, P.R.S. et al. **Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly mixed population.** European Journal of Human Genetics. 2008; v.16, p.762-765.

BRAGA, I.A.; VALE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismo de ação e resistência. **Epidemiologia Serviços de Saúde.** 2007; v.16, n.4, p. 279-293.

BRANCO, M.R.F.C. et al. **Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study.** Clinics. 2014; v.69, n.1, p 55-60.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico : criança/Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011; p.52.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. **Incidência, 2013**. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cgi/sim/dxopcao.htm>. Acesso em: 07 out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: Manual de Enfermagem – Adulto e Criança/Ministério da Saúde**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. Brasília-DF, 1º edição. 2008. 48 p.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo 2010**. Brasília: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão .2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=to>. Acesso em:01 jun. 2013.

CARABALI, M.; HERNANDEZ, L.M.; ARAUZ, M.J.; VILLAR, L.A.; RIDDE, V. **Why are people dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality**. BMC Infectious Diseases. 2015; v.15. n.301. doi:[10.1186/s12879-015-1058-x](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1058-x).

CARDOSO, I. M. et al. **Dengue: formas clínicas e grupos de risco em município de alta incidência do sudeste do Brasil**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011; v.44, n.4, p. 430-435.

CASTRO, M.G. et al. **Dengue detecção de vírus usando reação em cadeia de polimerase na saliva e progênie de infectados experimentalmente *Aedes albopictus* do Brasil**. Memorial Instituto Oswaldo Cruz, 2004. v.7, n.99. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00740276200400080000. Acesso em: 16 Jan. 2015.

CAVALCANTI, L. P. G. et al . **Clinical and epidemiological characterization of dengue hemorrhagic fever cases in northeastern, Brazil**. Emerging Infectious Diseases. 2011;v.17, p.132–134. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-8682. Acesso em : 16 Jan. 2015.

CAVALCANTI, L.P., et al.. **Change in Age Pattern of Persons with Dengue, Northeastern Brazil**. Emerg Infect Dis. 2011; v.17, n.1, p.132–134.

CENTRO DE CONTROLE DE DOENÇAS. CDC. **Dengue Fever**. 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue>. Acesso em: 16 de Jan. 2015.

CHEA W.K., NG K.S., MARZILAWATI A.R., LUM L.C. **A review of dengue research in malaysia**. *Med J Malaysia*. 2014; v.69 Suppl A, p. 59-67.

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; v. 40, n.6, p.605-611.

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**. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2011; v.44, n.4, p. 471-474.

COSTA, A. G., SANTOS, J. D., CONCEIÇÃO, J. K. T., ALECRIM, P. H., CASSEB, A. M., BATISTA, W. C., HECKMANN, M. I. O. **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; v.44, n.4, p. 471-474. doi:10.1590/S0037-86822011000400014

COSTA, C. A. C., FAÇANHA, G. P. **Sorotipos virais de dengue identificados em crianças de Manaus, Estado do Amazonas, 2008**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011; v.44, n.2, p. 249-251.

ESCOSTEGUY, C.C., et al. **Diferenças, segundo faixa etária, do perfil clínico-epidemiológico dos casos de dengue grave atendidos no Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro-RJ, Brasil, durante a epidemia de 2008**. *Epidemiol. serv. Saúde*. 2013; v.22, n.1, p. 67-76.

FAYE, O.; BA, Y.; TALLA, C.; DIALLO, D.; CHEN.; MONDO, M.; BA, R.; MACONDO, E.; SIBY, T.; WEAVER, S.C.; ALPHA, S. **Urban epidemic of dengue virus serotype 3 infection, Senegal, 2009**. *Emerg Infect Dis*. 2014; v.20, n.3, p. 456-459.

FERREIRA, B.J.; SOUZA, M. F.; SOARES, A. M. F.; CARVALHO A. A. **The historical evolution of dengue prevention and control programs in Brazil**. *Cienc Saude Coletiva*. 2009; v.14, p. 961-72.

FIGUEIREDO L.T. **Dengue in Brazil**. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; v.45, n.3, p.285.

FIGUEIREDO, F. A.; PEREIRA, M. A.; IANI, F. C. M.; D'ANUNCIAÇÃO, L.; ALMEIDA, L. C.; SOARES, J. A. S.; FERRAZ, M. L.; VALE, T. C.; LAMBERTUCCI, J.R.; CARNEIRO, M. **Evolução fatal de infecção de Dengue 4 em um paciente com púrpura no Brasil.** Rev Inst Med Trop. 2014; v.56, p.267-70.

FIGUEIREDO, M. L. G.; FIGUEIREDO, L. T. M. **Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2014; v. 47, n. 6, p. 677-683. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0246-2014>.

FRANÇA, E. L., FERRARI, C. K. B., MUNDO, A. D. P., HONORIO-FRANÇA, A. C. **Aspectos epidemiológicos da dengue em Jaciara, Mato Grosso.** Revista de Ciências Médicas. 2011; v.20, p.5-6.

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

GAXIOLA-ROBLES, R., ELIS A., SERRANTO, P., OROZCO-VALERIO M.J., ZENTENO-SAVIN T. **Dengue mortality trend in Mexico 1980-2009.** Rev Cin Invest. 2012; v.64, p.444-451.

GIBBONS R., VAUGHN, D. M. **Dengue an escalating problem.** BMJ.2011; v.29, n. 324, p. 1563-1566.

GIBSON G., SOUZA-SANTOS R., BRASIL P., PACHECO A.G., CRUZ O.G., HONÓRIO N.A., et al. **From primary care to hospitalization: clinical warning signs of severe dengue fever in children and adolescents during an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil.** Cad Saúde Publica. 2013; v.29, p.82-90.

GIBSON, G. SOUZA-SANTOS, R.; PEDRO, A. S.; HONÓRIO, N. A.; CARVALHO, M.S. **Dengue serious occurrence in Rio de Janeiro: an ecological study.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2014; vol.47, n.6, pp. 684-691. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0223-2014>

GUBLER D. J. **Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century.** Trop Med Health. 2011; v.39, p.3-11.

GUBLER, D. J. **Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global health problem.** Clin Microbiol Rev.1998; v.11, n.3, p.480-496.

GUBLER, D.J. **Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century.** Trends Microbiol. 2002; v.10, p.100-103.

GUZMAN, M. G. et al. **Epidemiological studies on dengue virus type 3 in Playa municipality, Havana, Cuba, 2001-2002.** International Journal of Infectious Diseases. 2012; v.16, p.198-203.

HALSTEAD, S. B. **Dengue.** Lancet. 2007; v.370, p.1644-52.

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

HENCHAL, E.A.; PUTNAK, J.R. **The dengue viruses .** Clinical Microbiology Review. 1990; v.3, n.4, p.376-396.

HORSTICK O., TOZAN Y., WILDER-SMITH A. **Reviewing dengue: still a neglected tropical disease?** PLoS Negl Trop Dis. 2015; v.9, p.1-38.

HOWE, G. M. **A world geography of human diases.** New York: Academic Press, 1977. p. 302-17.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON THE TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). Disponível em: <http://www.ictvonline.org/>. Acesso em: 25 set. 2013.

JAIN A., CHATURVEDI U.C. **Dengue in infants: an overview.** FEMS Immunol Med Microbiol. 2010; v.59, p.119-30.

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

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

KALAYANAROOJ S. **Dengue classification: latest who versus the newly surgery classification for better clinical applications.** J. Med Assoc Thai. 2011; v.94, p.74-84.

KHAN M. I., ANWAR E., AGHA A., HASSANIEN N.S., ULLAH E., SYED I.A., RAJA A. **Factors predicting severe dengue in patients with dengue Fever.** Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013, v.5, n.1. doi: [doi: 10.4084/MJHID.2013.014](https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.014)

KOURI, G. **El dengue, um problema crescente de salud em las Americas.** Rev Cubana de Salud Pública. 2011; v.37, p.616-618.

KUMAR A., GITTENS-ST HILAIRE M., CLARKE-GREENIDGE N., NIELSEN A.L. **Epidemiological Trend and Clinical Observations among Children and Adults with Dengue in Barbados.** West Indian Med J. 2015;v.64, n.1,p.37-42. doi: [10.7727/wimj.2015.110](https://doi.org/10.7727/wimj.2015.110).

LAM P.K., TAM D.T., DIET T.V., TAM C.T., TIEN N.T., KIEU N.T., SIMMONS C., FARRAR J., NGA N.T., QUI P.T., DUNG N.M., WOLBERS M., WILLS B. **Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital.** Clin Infect Dis. 2013; v.57, n.11, p.1577-1586.

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. 2011; v.27, n.8, p. 1507-1519.doi:10.1590/S0102-311X2011000800006.

LOVERA, D., ARAYA S., MESQUITA, M.J., AVALOS, C., LEDESMA S., ARBO A. **Prospective study of aplicabilidade the new classification sistem for clinical management in children.** Pediatr Infect Dis J. 2014; v.33, p.933-935.

LUCENA, T.L et al. **Dengue na Amazônia: aspectos epidemiológicos no Estado de Rondônia, Brasil, de 1999 a 2010.** Revista Pan-Amazônia Saúde. 2012; v. 2, n.3, p.19-25. doi: 10.5123/S2176-62232011000300003.

MACHADO, J. P., OLIVEIRA, R. M., SOUZA-SANTOS, R. **Análise espacial da ocorrência da dengue e condições de vida na cidade de Nova Iguaçu, Estado do Rio de Janeiro, Brasil.** Cad Saúde Pública.2009;v.25, n.5, p.1025-1034.

MACIEL, I. J., SIQUEIRA JÚNIOR, J. B., MARTELLI, C. M. T. **Epidemiologia e desafios no controle do dengue.** Revista de Patologia Tropical. 2008; v.37, n.2, p.111-130.

MARTINEZ-TORRES, M. E. **Dengue hemorrágico em crianças: editorial.** Havana: José Marti, 1990.180p.

MATOS, R. R. C. et al. **Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2007; v.40, n.2, p.192-196.

MAWSON A. R. **Retinoids, race and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever**. Medical Hypotheses. 2013; v.81, p.1069–1074.

MOHD-ZAKI, A.H., BRETT,J., ISMAIL, E.,L'AZOU, M. **Epidemiology of Dengue Diase in Malasya (2000-2012): A systematic literature review**. PLoS Negl Trop Dis. 2014; v.8, n.11. doi: 10.1371/journal.pntd.0003159.

MORAES, G.H.; DUARTE, E.F.; DUARTE, E.C. **Determinants of Mortality from Severe Dengue in Brazil: A Population-Based Case-Control Study**. Am J Trop Med Hyg. 2013; v.88, n.4, p.670-676.

MORRISON A. C. et al. **Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) production from non-residential sites in the Amazonian city of Iquitos. Peru** Ann Trop Med Parasit. 2006; v.100, Suppl 1, p. S73–S86.

MURRAY, N.E.A.; QUAM, M.B.;WILDER-SMITH, A. **Epidemiology of dengue: past, present and future prospects**. Clin Epidemiol. 2013; v.5, p.299-309.

MUSTAFA M. S., RASOTGI V., JAIN S., GUPTA V. **Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control**. Med J Armed Forces India. 2015; v.71,n.1, p.67-70.

NOGUEIRA, R. M. P., MIAGOSTOVICH, M. P., DE FILIPPIS, A. M.,PEREIRA, M. A., SCHATZMAYR H. G. **Dengue vírus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil**. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; v. 96, p.925-926.

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

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. **Programa Regional da dengue da OPAS/OMS, PWR/COR**. 2012.

PAIXAO, E. S. et al. **Trends and factors associated with dengue mortality and fatality in Brazil**. Rev. Soc. Bras. Med. Trop.2015; v. 48, n. 4, p. 399-405.doi: 10.1590/0037-8682-0145-2015.

PASSOS, M. C., FIGUEIREDO, M. A. A. **Mortalidade por dengue no Estado da Bahia**. Revista Baiana de Saúde Pública. 2011; v.35. n.3, p. p.687-694.

PAWITAN, J. N. **Infeção pelo vírus da Dengue**. Acta Médica Indones. 2011; v.43, p.129-35.

PINHEIRO F., NELSON M. **Re-emergence of dengue and emergence of dengue haemorrhagic fever in the Americas**. Dengue Bulletin, 1997; v.21, p.16-24.

POLWIANG S. **The seasonal reproduction number of dengue fever: impacts of climate on transmission**. PeerJ. 2015; v.9, n.3. doi: <https://dx.doi.org/10.7717/peerj.1069>.

PYBUS, O. G., RAMBAUT, A. **Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease**. Nature Reviews Genetics, 2009; v.10, p. 540-550.

QUINTERO, et al. **Ecological, biological and social dimensions of dengue vector breeding in five urban settings of Latin America: a multi-country study**. BMC Infectious Diseases. 2014; v.14, n.38.doi: doi:10.1186/1471-2334-14-38.

QUINTERO-HERRERA, L. L et al. **Potential impact of climatic variability on the epidemiology of dengue in Risaralda, Colombia, 2010-2011**. J Infect Public Health. 2015;v.8, n.3, p.291-297.

ROCHA, L. A., TAUIL, P. L. **Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2009; v.42, n.1, p.18-22.

RODRIGUEZ-BARRAQUER I, CORDEIRO M. T. , BRAGA C., DE SOUZA W. V., MARQUES E. T. , et al. **From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil**. PLoS Negl Trop Dis. 2011; v.5, n.1. doi: 10.1371/journal.pntd.0000935.

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; v.82, n.1, p.128-35. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0346.

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

SAQIB, M.A., RAFIQUE I., BASHIR S., SALAM A.A. **A retrospective analysis of dengue fever case management and frequency of co-morbidities associated with deaths.** BMC Res Notes. 2014; v.1, p.7-25

SHEPARD, D. S., UNDURRAGA, E. A.; BETANCOURT-CRAVIOTO, M., GUZMÁN, M. G., et al. **Approaches to Refining Estimates of Global Burden and Economics of Dengue.** PLoS Neg. 2014; v.9, p.33-46.

SILVA JR, DA. **Perfil epidemiológico e demográfico dos casos de dengue em Goiânia - Goiás, numa série histórica de 2001 a 2009.** Dissertação (mestrado). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO. 2012. p.73.

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

SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO. **DENGUE - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net.** 2012. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/dengue/bases/denguebrnet.def>. Acesso em: 04 Jun.2013.

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

SUAYA, J.A.; SHEPARD, D.S.; BEATTY, M.E. **Dengue: burden of disease and costs of illness.** In UNDP, UNICEF, World Bank , WHO, Scientific working group report on dengue, 2007; v.1, n.5, p. 35-49.

TANA, S. et al. **Eco biosocial research on dengue in Asia: General principles and a Case study from Indonesian.** In *Ecohealth Research in Practice Insight and Innovation in International Development.* Canadá: Springer; 2012; p.173–184.

TANTAWICHIEEN, T. **Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults.** Paediatr Int Child Health. 2012; v.32, Suppl 1, p.22-27.

TAUIL, P.L. **Dengue: desafios para o seu controle.** Brasília Med. 2008; v.45, p.3-4.

TEIXEIRA, Maria Glória et al . **Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil.** Cad. Saúde Pública. 2009; v. 25, supl. 1, p. 7-18.

TUMIOTO, G.L., GREGIANINI, T.S., DAMBROS, B.P., CESTARI, B.C. ALVES NUNES Z.M., VEIGA A.B. **Laboratory surveillance of dengue in Rio Grande do Sul, Brazil, from 2007 to 2013.** PLoS One. 2014; v.9, p.1-6.

UNDURRAGA, E. A., BETANCOURT-CRAVIOTO, M., RAMOS-CASTAÑEDA, J., MARTÍNEZ-VEJA, R., et al. **Economic and Disease Burden of Dengue in Mexico.** PLoS One. 2015; v.9, p.35-47.

VALADARES, A. F. **Características Epidemiológicas e Ambientais relacionadas a Dengue em duas maiores cidades do Estado do Tocantins em um período de onze anos (2000 a 2010).** 2010.105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde)- Pontifícia Universidade de Goiás, Goiânia-Goiás, 2010. Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde; 2010.

VALADARES, A. F.; RODRIGUES, C. F. J.; PELUZIO, J.M. **Impacto da dengue em duas principais cidades do Estado do Tocantins: infestação e fator ambiental (2000 a 2010).** Epidemiol. Serv. Saúde. 2013; v.22, n.1, p. 59-66.

VALERO N., QUIROZ Y. **Is the fight against dengue complicated with the emergence of a new viral serotype?** Invest Clin. 2014; v.55, n.3, p.203-205.

VICENTE C.R., LAUAR J.C., SANTOS B.S., Cobe V.M., CERUTTI Jr. C. **Factors related to severe dengue during an epidemic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil, 2011.** Rev Soc Bras Med Trop. 2013; 46(5):629-32.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue Hemorrhagic: diagnosis, treatment, prevention and control.** São Paulo: Editora Santos; 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation of Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever in the South-East Asia Region.** 2007. Disponível em: <http://www.searo.who.int/en/section10/section332_1100.htm>. Acesso em 20 mai. 2015

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

XAVIER I., VALLE G., LUNKES D., NEDEL A.S., ANABOR V., CAMPOS M.M.A., BOTTON A.S., DELBONI M.C.C., SANGIONI L.A. **Fatores epidemiológicos do dengue na região central do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, 2007-2010.** Ciência Rural. 2013; v. 43, p.87-90.

ZAMBON, M. P. et al. **Manifestações clínicas de dengue em crianças durante epidemia na região de Campinas (SP)**. Rev. Ciênc. Méd.2010; v.19, n.1-6, p. 13-22.