

**Dengue clássica e febre hemorrágica da dengue:
etiologia, fisiologia, epidemiologia e fatores de risco**

**Dengue fever and dengue hemorrhagic fever:
etiology, physiology, epidemiology and risk factors**

Alexandre Garcia Dalbem^{1#}, Juliana Debei Herling^{2*}, Rayssa Gabriele Vieira^{2*}, Victor Augusto Ignacio de Souza^{2*}

Universidade do Estado de Mato Grosso,
Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Bacharelado em Medicina, Cáceres.

RESUMO

A dengue é a mais importante doença viral do mundo transmitida por artrópode. Tornou-se um problema de saúde pública com grande impacto epidemiológico e por isso requer acompanhamento e análises constantes. Deste modo, este estudo traz um mapeamento sistemático com base em artigos publicados sobre dengue e febre hemorrágica da dengue (FHD) em bibliotecas eletrônicas como *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. Como contribuição, apresenta uma síntese de epidemiologia, fisiologia, diagnóstico, fatores de risco e métodos de prevenção da doença transmitida pelo *Aedes aegypti* correlacionando trabalhos nacionais e internacionais. Aborda questões recentes, como virulência de diferentes genótipos dos sorotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, infecções primárias por FHD e situação da doença no Brasil no século 21. As informações analisadas revelam o risco do aumento do número de crianças infectadas no país, os entraves para a fabricação de uma vacina eficaz e segura, e as dificuldades enfrentadas pelas autoridades em saúde para combater a doença.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

Palavras-chaves: Dengue; Dengue Hemorrágica; Controle de vetores.

ABSTRACT

Dengue is the most important viral disease in the world transmitted by arthropod and it became a public health problem with major epidemiological impact. Therefore, it requires constant monitoring and analysis. A systematic mapping of published articles about dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF) were made in electronic libraries such as *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) and *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). National and international studies were correlated to present an overview of epidemiology, physiology, diagnosis, risk factors and methods to prevent this disease transmitted by the *Aedes aegypti*. Recent issues such as virulence of different genotypes of serotypes DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4, primary infections by DHF and the situation of this disease in Brazil in the 21st century were explained. This information revealed the risk of increased number of infected children in this country, barriers for fabrication of an effective and safe vaccine, and the difficulties faced by health authorities to combat the disease.

Keywords: Dengue; Dengue Hemorrhagic Fever; Vector control.

1. Introdução

O século 21 registra um alarmante número de casos de infecção por dengue no mundo. Atualmente são 112 países afetados, com endemias na Ásia, áreas do Pacífico, África e América Latina. Acredita-se que quase três bilhões de pessoas correm o risco de infecção, em especial as que vivem em regiões tropicais e subtropicais – locais que apresentam os quatro sorotipos do vírus, DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4.

A relevância desse assunto suscita a publicação de diversos estudos em revistas científicas, mas poucos trazem, na língua portuguesa, um resumo atualizado sobre a doença e sua importância mundial.

Este trabalho visa contribuir, neste contexto, com uma síntese sobre os principais aspectos da dengue clássica e febre hemorrágica da dengue: epidemiologia,

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

fisiologia, diagnóstico, fatores de risco e métodos de prevenção. Para isso, a partir de um estudo de mapeamento sistemático, foram selecionados artigos disponíveis nas principais bibliotecas eletrônicas, em especial *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). O objetivo é trazer um resumo histórico da doença e reunir conclusões de análises relevantes publicadas nos últimos anos.

2. Discussão

2.1 Etiologia

A dengue é uma doença infecciosa, não contagiosa e seu agente etiológico é o *Flavivirus flaviviridae*. Ele inclui 68 espécies em oito grupos serológicos relacionados – quatro transmitidos por mosquitos, dois por carrapatos, e dois ainda sem vetores conhecidos. Os agentes etiológicos da dengue e da febre hemorrágica da dengue (FHD) exibem diferentes propriedades antigênicas, caracterizadas nos sorotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4^(1,2).

Os vírus são esféricos e com diâmetro de cerca de 40-50 nm. Possuem genoma de RNA de cadeia simples com polaridade positiva de cerca de 11 kb rodeado por um capsídeo de simetria icosaédrica. Têm, ainda, proteínas estruturais (C e M) e camada lipídica dupla associada a uma membrana e às proteínas estruturais (E) do envelope⁽²⁾.

Qualquer um dos sorotipos leva a uma doença febril, a dengue clássica. A forma grave apresenta hemorragia e/ou choque hipovolêmico e é chamada de febre hemorrágica da dengue, dengue hemorrágica ou síndrome do choque da dengue⁽²⁾. Dos quatro sorotipos, qualquer um pode produzir formas graves da doença. Os sorotipos 2 e 3 são associados a casos mais graves e óbitos⁽³⁾.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

Os transmissores do vírus *Flavivirus flaviviridae* são os artrópodes *Aedes polynesiensis*, *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*. Este último, além de ser o vetor mais comum no Brasil, também é capaz de transmitir os quatro sorotipos. Por ter espécies do filo *Arthropoda* como vetores, o vírus da dengue é classificado como arbovírus. A transmissão ocorre principalmente por meio da fêmea do mosquito, que adquire o *Flavivirus flaviviridae* ao picar uma pessoa infectada. Como ocorre replicação dentro do intestino do inseto, o vírus pode ser encontrado em grande quantidade nas glândulas salivares do mosquito. A partir daí, o inseto pode repassá-lo até a sua morte. Durante seis dias, o ser humano infectado pode ser fonte do agente viral⁽¹⁾.

A dengue pode ser transmitida verticalmente, mas isso é raro. De humanos para humanos, diretamente, a transmissão não ocorre. Os humanos são hospedeiros vertebrados do vírus da dengue. Além disso, existe um ciclo silvestre entre vetores artrópodes e macacos, o qual não tem nenhum papel na doença em humanos⁽¹⁾.

Os vetores do arbovírus *Flavivirus* depositam seus ovos em locais contendo água, de onde eclodem as larvas, as quais se tornarão novos propagadores da doença. A dengue é transmitida de pessoa para pessoa, pois o mosquito *Aedes* é apenas um mediador que precisa adquiri-la de alguém já infectado. Portanto, as principais áreas endêmicas são as cidades^(1,4).

2.2 Fisiologia e diagnóstico

A dengue clássica é caracterizada por febre e, no mínimo, dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbital, dor osteomioarticular, erupções, leucopenia ou sangramento. A febre hemorrágica da dengue, por sua vez, requer a presença de quatro fatores: febre, sangramento espontâneo, trombocitopenias e extravasamento de plasma (observado pela elevação do hematócrito de 20%, ou 20% de diminuição

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

do hematócrito após a fase crítica, ou por demonstração de derrame pleural, ascite ou derrame pericárdico por exames de imagem, geralmente ultrassonografia)⁽⁵⁾.

Em caso de reinfeção, o risco de FHD aumenta, segundo a teoria de Halstead, a qual pontua que um indivíduo previamente infectado com um dos quatro sorotipos da dengue produz anticorpos antivirais circulantes e não neutralizantes. Quando uma pessoa que já teve dengue é infectada por outro sorotipo, temos a chamada infecção secundária. O vírus é reconhecido no organismo pelos anticorpos não neutralizantes, mas a replicação não chega a ser inibida. O corpo forma um complexo antígeno-anticorpo, o qual é reconhecido pelos receptores em macrófagos e, então, neutralizado. Quando esse processo ocorre, o vírus fica livre para replicar-se, criando a amplificação imunológica. A penetração viral em um macrófago por opsonização seria facilitada. Desse modo, um grande número de cópias do vírus pode penetrar os fagócitos e replicar intensamente⁽¹⁾.

Esse quadro gera um aumento da viremia e estimula a produção de mais citocinas – fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), além das proteases que ativam o sistema complemento e tromboplastina (fator pró-coagulante). Ocorre, então, o chamado mecanismo de retroalimentação positiva, pois o interferon gama liberado age em macrófagos infectados: ele potencializa a internalização viral e a expressão de moléculas HLA classe II na membrana de linfócitos auxiliares específicos adicionais, os quais são ativados por moléculas HLA classe II macrófágicas. Macrófagos liberam mediadores vasoativos. Ocorre aumento na permeabilidade vascular e extravasamento de plasma pela parede de vasos. Associa-se hipovolemia e choque⁽¹⁾.

A FHD é uma resposta imune do hospedeiro. Pode evoluir para cura ou caracterizar-se por uma produção excessiva de citocinas, o que causa o aumento da permeabilidade vascular. Essa permeabilidade resulta em extravasamento do plasma, que é a alteração de base fisiopatológica da dengue. Com a saída de água

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

e proteínas para o espaço extravascular, pode ocorrer a hemoconcentração e choque hipovolêmico⁽³⁾.

O risco do paciente apresentar dengue hemorrágica é maior quando a segunda infecção é causada pelo DEN-2. A evolução de dengue clássica para dengue hemorrágica ocorre em pequena percentagem de indivíduos (0,3% a 4%)⁽⁴⁾.

É importante ressaltar que muitos casos de dengue com febre hemorrágica foram diagnosticados em pacientes sem infecção primária, e pesquisas são necessárias para explicar quais fatores estariam envolvidos nessas situações^(2,6).

Na fisiologia da dengue, o vetor pica o humano, e a população viral, depois de inoculada, multiplica-se dentro de linfonodos regionais. Em seguida, acessa a circulação sanguínea. Entre os sinais, observa-se aumento na temperatura corporal (cinco a oito dias)⁽¹⁾.

No segundo ciclo de replicação, o vírus está nos monócitos circulantes. O tropismo, (especial para monócitos, macrófagos e células musculares) explica a mialgia que pode ser observada⁽¹⁾.

A replicação estimula produção de citocinas pelos macrófagos. Há um quadro febril, provavelmente estimulado pela liberação de TNF- α e IL-6. Na primeira semana da doença, o sistema imune inicia uma resposta à infecção. Linfócitos citotóxicos CD 8⁺ podem destruir as células infectadas (citotoxicidade dependente de anticorpos). Os anticorpos IgM antidengue podem ser observados a partir do quarto dia da doença, com pico no final da primeira semana. Eles conseguem, no entanto, permanecer por meses. Os anticorpos IgG podem ser observados na primeira semana, com elevação no final da segunda. Permanecem no sangue por anos e são responsáveis pela imunidade contra o determinado sorotipo do vírus. O diagnóstico da dengue é definido com base nos seguintes sintomas: doença febril (com início abrupto), mal-estar geral, mialgia e dor nos membros, olhos e dorso⁽¹⁾.

O diagnóstico é feito a partir dos seguintes exames laboratoriais: contagem diferencial de leucócitos em busca de leucopenia, fórmula diferencial de neutropenia

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

(que tornará aparente algumas células de banda) e linfócitos atípicos. O hematócrito e contagem de plaquetas serão os testes laboratoriais clínicos indispensáveis em pacientes com suspeita de dengue que pode evoluir para grave, com extravasamento de fluidos, choque e sangramento⁽³⁾. No Rio de Janeiro, em 2002, os resultados de laboratório mostraram a importância da leucocitose e hemoconcentração como indicadores prognósticos para a frequência destas alterações em pacientes que evoluíram para óbito. Pode-se incluir a realização de coagulação completa, sedimentação, proteína total, eletrólitos, gases sanguíneos, ureia, creatinina, transaminases ou outras enzimas no sangue que expressam citólise hepática e medullogram, se necessário.

A doença tem duração de cinco a sete dias e pode ocorrer em todas as idades. Cefaleia intensa, náusea, vômitos e manifestações cutâneas são achados comuns. O período de incubação é em geral de cinco a sete dias — em que podem ocorrer sintomas prodrômicos, e costuma preceder em seis a doze horas o primeiro aumento da temperatura. A dor retro-orbital é desencadeada pela movimentação dos olhos, associada à congestão conjuntival. Os pacientes com dengue clássica, podem apresentar ainda linfadenopatia e hepatomegalia dolorosa⁽¹⁾.

Manifestações hemorrágicas não são exclusivas da FHD, podendo ser observadas também na dengue clássica, em que a cefaleia ocorre predominantemente na região frontal e pode ser a queixa principal devido à sua intensidade. Apesar de a erupção cutânea ser em geral maculopapulosa, também pode ser maculosa ou até mesmo urticariforme. É possível ocorrer queda de cabelo durante ou após período de convalescença da dengue clássica⁽¹⁾.

Nos períodos epidêmicos, até 40% dos infectados podem apresentar a forma assintomática, só identificada por meio da viragem sorológica específica com anticorpos IgM e IgG antivírus da dengue⁽¹⁾. Pode ocorrer a presença de erupções cutâneas em cerca de 50% a 80% dos pacientes com dengue clássica. A frequência varia de acordo com o sorotipo do vírus e de surto para surto. O exame físico

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

detecta lesões cutâneas que podem ser evanescentes e de difícil localização em pacientes com alto fototipo de pele. Eritema ou erupção eritematosa mosqueada de face, pescoço e tórax podem ser observados logo antes ou coincidente com o início da febre.

Depois de um ou dois dias, o eritema pode desaparecer ou mesclar-se à erupção maculopapulosa, que se desenvolve em algum momento do segundo ao sexto dia da doença. O início da erupção maculopapulosa se dá no tronco, podendo espalhar-se para as extremidades ou para a face. A segunda erupção apresenta duração média de dois a três dias⁽¹⁾.

O aparecimento de petéquias (pontos avermelhados) é possível à medida que o final do período febril vai-se aproximando ou logo após o desaparecimento da febre. Neste último caso, as petéquias podem ser observadas especialmente nos membros inferiores, na mucosa ocular e oral, acometendo o palato duro e o palato mole. Pacientes podem apresentar baixa contagem de plaquetas, e a pele pode ter pigmentos castanhos. Sobre a pele, a erupção geralmente começa no tronco. Depois, atinge membros, mas, em geral, poupa face e cabeça. A fase aguda pode causar descamação e prurido⁽¹⁾.

A forma mais grave da dengue é aquela acompanhada de febre hemorrágica. A FHD caracteriza-se por febre alta, falência circulatória e fenômenos hemorrágicos acompanhados, muitas vezes, de hepatomegalia. Atinge, em especial, crianças com menos de 16 anos, sendo parecida com outras doenças virais hemorrágicas.

O quadro clínico apresenta petéquias e equimoses (infiltração de sangue nos tecidos). Manifestações hemorrágicas e derrames cavitários podem ser ausentes ou são vistos a partir do segundo ou terceiro dia⁽¹⁾.

As principais características fisiopatológicas que determinam a gravidade da FHD e a diferenciam da dengue clássica são o aumento na permeabilidade vascular levando a extravasamento de plasma e hemostasia anormal. A perda seletiva de volume plasmático para as cavidades serosas, como as cavidades peritoneal e

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

pleural, pode causar choque hipovolêmico. Hemostasia anormal, coagulação vascular disseminada e mudança na função plaquetária, com aumento da fragilidade capilar, está associada a aparecimento de manifestações hemorrágicas⁽¹⁾. Na FHD, há febre como na dengue clássica, mas, entre os dias 3 e 8, surgem os sinais característicos da doença. Além de plasma extravasado, podem ocorrer sangramentos em diversos órgãos.

O diagnóstico é essencial para a confirmação da infecção, pois a falta de vacina ou cura torna o sistema de vigilância um ponto de grande importância para medidas como controle do vetor, alerta de possíveis epidemias e determinação de locais de ocorrências com seus tipos de sorotipos circulantes⁽⁷⁾.

Entre os testes, são quatro os sorológicos mais utilizados^(5,8). Um deles é o HI (teste de inibição da hemaglutinação), uma técnica recomendada pela OMS, que tem uma grande sensibilidade. Ele pode detectar anticorpos específicos para dengue em longo prazo (48 anos ou mais) e diferenciar infecções primárias de secundárias. Como desvantagem, não identifica os sorotipos do vírus infectante, e pode ocorrer reação cruzada com outras *flaviviruses*. Também necessita de amostra da fase aguda e de convalescência.

O teste de neutralização (NT) é mais sensível e específico para o diagnóstico do vírus da dengue, mas tem alto custo e é demorado. Já o teste de fixação complementar (CF), este não é de grande utilização, uma vez que é caro e necessita de pessoal qualificado.

O ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) é uma prova mais utilizada, de fácil execução, que não necessita de equipamentos sofisticados e não apresenta necessidade de nova coleta. Pode detectar a fase aguda dentro de 7 a 14 dias dos primeiros sintomas e a fase convalescente. A sua sensibilidade é muito semelhante ao HI por ser baseada em reação cruzada de *flavivirus*.

Há também técnica de isolamento viral ou de detecção de antígenos virais e ácidos nucleicos virais. Ela consiste na inoculação viral em certos meios. Pode ser por

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

inoculação intracerebral em camundongos lactantes (*Albinos swiss*), que tem alto custo e baixa sensibilidade. Também pode ser por cultura de células de mamíferos, com alto custo, alta sensibilidade e tratamentos complexos para induzir efeitos citopáticos. Há ainda uma técnica de inoculação com mosquito, que é menos utilizada, porém mais sensível, e que necessita de insetários, grande número de mosquitos e isolamento. Por fim, existe a de células de mosquito, um método rápido, com capacidade de processamento de várias amostras ao mesmo tempo, mas que tem menos sensibilidade aos tipos de sorotipo do que a mosquito-inoculação⁽⁹⁾.

2.3. Epidemiologia

Até o início do século 20, a dengue era considerada uma doença esporádica. No entanto, mudanças no seu padrão têm ocorrido, e hoje ela é classificada como a mais importante doença viral do mundo transmitida por inseto⁽¹⁾.

O sudeste asiático foi a região mais fortemente afetada até meados da década de 1990. Nos últimos anos, América Central e do Sul passaram a registrar mais da metade dos casos notificados⁽⁶⁾.

As epidemias de dengue severas são associadas ao DEN-3, e tem sido sugerido que esse sorotipo pode possuir características que o tornam mais virulento. Embora o DEN-4 tenha sido isolado em quase todas as epidemias, é majoritariamente detectado em infecções secundárias de dengue⁽¹⁰⁾.

A microevolução do vírus da dengue também pode ter contribuído para a propagação de estirpes mais virulentas em todo o mundo. Na verdade, existem evidências de que a genótipos mais virulentos do vírus estão substituindo os genótipos menos virulentos, o que poderia explicar o surgimento global de infecções por dengue⁽¹¹⁾. A análise do genoma é importante para acompanhar essa evolução. Para os sorotipos DEN, as variantes foram relacionadas ao crescimento da população e às condições ambientais⁽²⁾.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

Nos últimos 50 anos, a incidência de dengue aumentou 30 vezes, com significativos surtos que ocorrem em cinco das seis regiões classificadas pela OMS⁽⁷⁾. Uma pandemia de dengue foi registrada em 1998, e, na época, 1,2 milhão de casos de dengue e FHD foram observados a partir de 56 países. A população foi exposta a um novo genótipo do DEN-3, que se originou na região da Índia e se espalhou posteriormente para os outros continentes⁽¹²⁾.

Casos de dengue são registrados em 112 países, e os quatro sorotipos do vírus são encontrados em áreas tropicais e subtropicais. A dengue é endêmica na Ásia, região do Pacífico, África e América Latina. Estima-se que cerca de 2,5 a 3 bilhões de pessoas correm o risco de infecção^(4,7,13).

As estimativas sugerem que, anualmente, ocorrem no mundo cem milhões de casos de dengue e meio milhão de casos de FHD. A letalidade, em países asiáticos, é de 0,5% a 3,5%. Desses, 90% são crianças com menos de 15 anos de idade⁽⁷⁾.

A FHD mostrou-se como um problema de saúde pública em 1954, ano em que a primeira epidemia ocorreu em Manila, capital das Filipinas, na Ásia. Ela gradualmente se espalhou para outros países. Grandes epidemias ocorreram no mundo entre 1980 e 1990, e foram causadas por todos os quatro sorotipos virais da dengue. O sorotipo predominante na época era o DEN-2. Nos últimos anos, o DEN-3 tornou-se o mais presente^(14,15,16,17).

Sobre a Ásia, em 1989, uma grande epidemia de FHD ocorreu no Sri Lanka. Desde então, registra-se no país aumento do número de casos a cada ano. O subtipo DEN-3 foi identificado como a causa das primeiras epidemias e subsequentes, juntamente com as infecções do sorotipo DEN-2^(12,18).

Infecções por dengue hemorrágica severa foram relatadas também na Índia e ocorreram pela primeira vez em 1991. A primeira epidemia de FHD no país ocorreu em Deli, em 1996⁽⁷⁾.

A dengue não ocorre naturalmente na Europa continental, mas as condições são adequadas para transmissão com aumento do risco (por exemplo, viajantes

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

virêmicos). Na África, a incidência real de dengue é desconhecida devido a dados de vigilância esparsos com casos e surtos não notificados à OMS, mas há registro desde 1980 de 22 países que notificaram a presença da doença. Nas Américas, a primeira grande epidemia de dengue ocorreu em Cuba, entre 1977 e 1978, causada pelo sorotipo DEN-1. Em seguida, houve a primeira epidemia de FHD em 1981, causada pelo DEN-2, com infecções secundárias em até 99% dos casos. Após esse quadro, foi lançado um programa de controle aparentemente eficaz no país, resultando em 16 anos livres de atividade viral a partir de 1982⁽¹⁹⁾.

Em 1989, uma epidemia de FHD ocorreu na Venezuela. Em 1997, foi a vez de Cuba, novamente, ser atingida. Ambas foram causadas pelo sorotipo DEN-2. Curiosamente, crianças não foram afetadas por febre hemorrágica de dengue no país caribenho. Como a transmissão viral tinha sido interrompida por mais de uma década e meia, não houve registro de infecções primárias e, em seguida, secundárias em menores de 15 anos naquele período em Cuba⁽¹⁹⁾.

Durante as últimas duas décadas, a incidência de dengue tem aumentado significativamente na América. Em 2002, mais de 30 países da América Latina relataram quase um milhão de casos de dengue. A FHD ocorreu em 20 países com mais de 17 mil casos registrados, incluindo 225 fatalidades. A tendência epidemiológica é semelhante ao observado na Ásia, com epidemias de FHD a cada três ou quatro anos, com um número crescente de casos^(19,20).

Quatro sorotipos de dengue circulam nas Américas. DEN-1, DEN-2 e DEN-3 têm circulado desde 1991 ao mesmo tempo no Brasil⁽⁶⁾. Segundo a hipótese de infecções sequenciais de Halstead, esta situação representa fator de risco para a ocorrência de febre hemorrágica, devido ao fenômeno de amplificação imune, com presença de anticorpos para sorotipo de dengue em indivíduo infectado por novo sorotipo.

O Brasil tornou-se, no século 21, o país com o maior número de registros de dengue. Foram mais de três milhões de relatos de 2000 a 2005. Isso representou,

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

no período, 78% de todos os casos notificados nas Américas e 61% de todos os casos relatados à OMS⁽⁶⁾.

A reinfestação do Brasil pelo *Aedes aegypti* ocorreu em 1977. Em 1981, as primeiras amostras de DEN-1 e DEN-4 foram obtidas em um surto em Boa Vista, Roraima. A partir de 1986 a dengue se tornou um problema de saúde pública nacional com a introdução do DEN-1 no Rio de Janeiro e posterior disseminação^(2,6).

Em 1987, o Nordeste foi atingido. Em 1990, foi a vez do DEN-2 ser introduzido no Rio de Janeiro, com o aparecimento de casos de dengue hemorrágica. Em 1994, já haviam sido atingidos 18 estados do país. Em 1997, a doença proliferou-se por cidades pequenas. No fim da década, quase metade dos municípios brasileiros tinham relatado casos de dengue. Em 2002, foi introduzido o DEN-3, e houve considerável aumento de dengue e da FHD. No Brasil, entre 1981 e 2007, mais de 4,4 milhões de casos de dengue foram notificados⁽⁶⁾.

Um estudo revela que o DEN-2 propagou-se do Rio de Janeiro para outros estados na década de 1990. O Laboratório de *Flavivirus* do Instituto Oswaldo Cruz, que possui um programa de epidemiologia molecular, foi quem estabeleceu metodologias para a análise genética das amostras dos sorotipos. A verificação inicial foi de fragmentos do genoma do DEN-1 e DEN-2 isolados no Rio de Janeiro, e o estudo determinou o vírus em circulação, com a identificação do genótipo (*Caribenho* e *Jamaica*). Em seguida, amostras do vírus entre 1990 e 1995 no Ceará, Bahia e Alagoas mostraram novamente o *Jamaica* e comprovaram que a origem do DEN-2 que circulava no Brasil era o Rio de Janeiro⁽²⁾.

O genótipo *Jamaica* é uma variante, de origem asiática, que foi isolada nas Américas durante um extenso surto que afetou várias áreas do Caribe em 1981. Isso confirma que o DEN-1 e DEN-2 que circulam no Brasil tiveram origem caribenha. Este genótipo tem elevado potencial de causar doença grave, com destaque para áreas onde circularam DEN-1 e DEN-4. As infecções provocadas pelo DEN-2 revelam padrões clínicos distintos. Na Bahia e no Espírito Santo, causam dengue clássica.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

No Rio de Janeiro, Ceará, Pernambuco e Rio Grande do Norte, observam-se casos graves⁽²⁾.

As taxas de letalidade para a febre hemorrágica da dengue no Brasil variaram de 1,45%, em 1995, para 11,25% em 2007. Este valor é alto, visto que o aceitável é menos de 1%. Além disso, inquéritos sorológicos para determinar a soroprevalência de anticorpos ou soroincidência dengue foram feitos em vários municípios. Os resultados revelaram que milhões de brasileiros já têm anticorpos contra pelo menos um dos sorotipos de vírus de dengue. Esse quadro denota um risco maior de FHD⁽⁶⁾.

2.4. Fatores de risco e prevenção

A propagação do vírus da dengue e o aumento da distribuição e densidade do vetor estão relacionados ao crescimento descontrolado da população, à urbanização não planejada e sem controle, à gestão de águas residuais inadequadas e à falta de controle eficaz do mosquito⁽⁵⁾.

Outros fatores são mudanças demográficas, tendências econômicas nos países tropicais e padrões de uso da terra, modernização do transporte (com o aumento do movimento de pessoas, mercadorias, animais, vetores e patógenos) e transformações nas políticas e infraestruturas de saúde pública⁽⁴⁾.

Somam-se a esses itens a redução de recursos para programas de controle de doenças transmitidas por vetores infecciosos e também as características biológicas do vírus (como os quatro sorotipos, virulência das estirpes, sequência das infecções e taxa de replicação), do hospedeiro (raça, idade e sistema imunológico) e do vetor (taxa de reprodução e a adaptação ao meio ambiente)⁽⁶⁾. Entre os fatores deve ser analisada também a proporção de casos suspeitos de dengue entre outras doenças febris agudas. Três fatores interagem e devem ser monitorados: a infecção clínica

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

(como a fonte considerável do vírus), o vetor e a imunidade sorotípica da população⁽²¹⁾.

As cidades do Brasil foram ocupadas de modo a criar condições para a ocorrência de doenças, e essa sistemática favorece o ciclo biológico da dengue com os elementos vírus, vetor e homem. Este ciclo é influenciado pelo grau de imunidade das populações, densidade e fluxo de pessoas, e pela quantidade de mosquito vetor. O país possui metrópoles com alta densidade demográfica e condições deficientes de infraestrutura, além de clima favorável para a proliferação do mosquito. O *Aedes aegypti* acaba atingindo áreas com saneamento básico precário, mas também se propaga em regiões com condições socioeconômicas mais favoráveis⁽⁶⁾.

É importante monitorar as amostras de vírus da dengue no Brasil para identificar a entrada de um novo sorotipo ou genótipo, com possível aumento da virulência. Um dos fatores que também podem causar essa entrada é o aumento das viagens internacionais⁽²⁾.

Outro fator de risco é o aquecimento global. Ele pode ter favorecido o ressurgimento e a rápida propagação da dengue por meio da expansão das extensões territoriais favoráveis à proliferação do *Aedes aegypti*⁽⁶⁾.

Sobre a questão das faixas etárias, no sudeste da Ásia, a dengue é uma doença mais de crianças. No Brasil, a partir de 2006, a incidência, febre hemorrágica e infecção pelo vírus da dengue eram maiores em adultos. Em 2008, em epidemia no Rio de Janeiro, houve aumento na incidência entre jovens com menos de 15 anos – cerca de 50% dos casos de dengue e 86% das mortes ocorreram nesta faixa etária⁽⁶⁾.

A respeito do fator étnico, a descendência africana com miscigenação da população brasileira é citada como uma das explicações para o menor risco de dengue hemorrágica em certas regiões do Brasil. Em Salvador, na Bahia, onde 80% da população identifica-se como negra ou mestiça, foi mostrado, a partir de marcadores genéticos, que ocorreu um efeito protetor contra dengue hemorrágica⁽⁶⁾. Essa

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

mesma ideia é pensada para o Haiti. Como o país é livre da FHD, sugere-se também a presença de um gene de resistência na população negra local⁽²⁰⁾.

Embora o mosquito vetor e todos os quatro sorotipos virais de dengue estejam presentes na África, com registro de casos clássicos da doença, não há epidemia de FHD. Isso mostra que a febre hemorrágica é menos frequente nas populações negras, e pode-se, assim, induzir que pessoas de origem africana tenham grau de resistência inerente à doença⁽¹⁶⁾.

Sobre a prevenção, as características que dificultam o combate à dengue em metrópoles são a urbanização desordenada, a insuficiência de saneamento básico, a baixa capacidade de mobilização social, a dificuldade de acesso às residências pelos agentes de controle do vetor e a resistência do *Aedes aegypti* aos inseticidas de maior ação residual (como o *themephos/abate*), substituídos por inseticida biológico (*Bacillus thurigiensis*, *Var israelensis* - BTI), cuja duração de ação estaria entre duas a três semanas⁽²¹⁾.

Como estratégia de vigilância, os serviços gerais que dispõem de setores de emergência aberta devem captar as formas mais raras da doença, como dengue hemorrágica. Já os especializados, estes podem identificar quadros mais comuns, representados pelos brandos, diagnosticados em geral como viroses. Além da coleta inicial de anticorpos e isolamento viral, deve-se pedir o retorno do paciente para uma segunda coleta, com o objetivo de identificar aumento de anticorpos após a cura clínica. Outro instrumento de vigilância seria inquéritos sorotípicos amostrais, com dosagem de anticorpos por metodologia específica. O objetivo é avaliar a imunidade e a suscetibilidade da população à dengue, identificar os grupos etários vulneráveis aos diferentes sorotipos circulantes, estimar taxas de casos subclínicos e avaliar o alcance da vigilância epidemiológica⁽²¹⁾.

3. Conclusão

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

Este estudo mostra a importância da discussão sobre os casos globais de dengue e FHD, devido ao risco de que três bilhões de pessoas possam ser infectadas. Apesar da relevância no contexto mundial, em especial nos países tropicais como o Brasil, existem poucos estudos atuais em língua portuguesa sobre o tema.

Mesmo sendo a mais importante doença viral transmitida por inseto, comprova-se a deficiência na prevenção e no combate da patologia, principalmente na América Central e na América do Sul nos últimos anos. Este quadro é preocupante pela gravidade da dengue e da FHD, reafirmada neste artigo a partir da revisão dos principais aspectos epidemiológicos e fisiológicos, e da constatação da dificuldade em se realizar diagnóstico precoce.

Reafirma-se a importância dos estudos nos países endêmicos e considera-se que é preciso uma nova visão a respeito do possível aumento da doença em países desenvolvidos, principalmente pelo grande número de viajantes no atual contexto globalizado. A dengue, conforme analisado, não ocorre naturalmente na Europa continental, mas existem condições para a sua transmissão.

Novas pesquisas relacionadas ao crescimento descontrolado da população podem indicar caminhos de prevenção da propagação do vírus, com propostas de planejamento urbano e gestão de águas residuais. Também, análises atuais sobre internações hospitalares, incidência e prevalência em território brasileiro tornam-se possíveis.

A expectativa é a criação de uma vacina segura, eficaz e tetravalente, conforme a característica de infecção primária e secundária por quatro sorotipos. Nesse contexto, destaca-se o agravante da evolução do vírus, com possíveis genótipos mais virulentos substituindo os demais. Sabe-se, ainda, que existem casos primários de infecção por FHD, mas os motivos não foram elucidados.

Por fim, enfatiza-se o desafio de motivar a população, de modo a conscientizar as pessoas sobre saúde e recrutá-las para atuarem, individualmente, em vigilância epidemiológica.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

Referências

1. Lupi O, Carneiro CG, Coelho ICB. Manifestações mucocutâneas da dengue. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro.2007;82(4):291-305.
2. Nogueira RM, Araújo JMG, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. Rev Panam Salud Publica, Washington.2007; 22(5):358-63.
3. Torres EM. Dengue. Estud. av.São Paulo.2008;22(64):33-52.
4. Ferreira GLC. Global dengue epidemiology trends. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. São Paulo. 2012;54(18):S5-S6.
5. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update.Lancet Infect Dis.2002;2:33-42.
6. Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. Cad Saúde Pública.2009;1:S7-S18.
7. World Health Organization. Prevention and control of dengue and denguehemorrhagic fever: comprehensive guidelines. WHO Regional publication.SEARO.1999; 29.
8. Guzman MG, Kouri G. Advances in dengue diagnosis. Clin Diagn Lab Immunol.1996;3(6):621-7.
9. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay.Am J Trop.1987.
10. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, Kalayanaroj S, Thisyakorn U, Scott RM, Burke DS, Hoke CH, Iniiis BL, Vaughn DW. Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2003;68(2):191-202.
11. Rico-Hesser R. Microevolution and virulence of dengue viruses. Adv Virus Res. 2003;59:315-41.
12. Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. Emerg Infect Dis.2003;9:800.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente

13. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and denguehaemorrhagic fever and its emergence in the Americas. *Wd Hlth Statist Quart.*1997;50:161-168.
14. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttiwat S, Libraty DH, Green S, Rothman AL, et al. Spatial and temporal circulation of dengue virus serotypes: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol.*2002;156(1):52-9.
15. King CC, Wu YC, Chao DY, Lin TH, Chow L, Wang HT, et al. Major epidemics of dengue in Taiwan in 1981–2000: related to intensive virus activities in Asia. *Dengue Bulletin.* 2000;24:1-10.
16. Nimmannitya S. Dengue haemorrhagic fever: current issues and future research. *As-Oce J Ped Child Health.*2002;1:1-21.
17. Sukri NC, Laras K, Wandra T, Didi S, Larasati RP, Rachdyatmaka JR, et al. Transmission of epidemic dengue hemorrhagic fever in easternmost Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(5):529-35.
18. Messer WB. Vitarana UT, Sivananthan K, Elvtigala J, Preethimala LD, Ramesh R, et al. Epidemiology of dengue in Sri Lanka before and after the emergence of epidemic dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(6):765-73.
19. Guzman MG, Kourí G, Vázquez S, Rosario D, Bravo J, Valdés L. DHF epidemics in Cuba, 1981 and1997: some interesting observations.*Dengue Bulletin.*1999;23:39-43.
20. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W, Kanesa-Thasan N, Hayes CG, Watts DM. Haiti: absence of denguehemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission.*Am J Trop Med Hyg.*2001;65(3):180–183.
21. Marzochi KBF.Dengue endêmico: o desafio das estratégias de vigilância. *Rev Soc Bras Med Trop.*2004;37(5):413-5.

1 Graduado pela Universidade São Francisco, Bragança SP, com residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. Especialista em Gastroenterologia Cirúrgica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Especialista em Endoscopia do Aparelho Digestivo pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo Pós-graduado em nível de especialização em nutrição clínica pelo GANEP - Grupo de Nutrição Humana.

2 Graduandos do Curso de Bacharelado em Medicina, pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT, Campus Universitário de Cáceres.

* Autores contribuíram igualmente