

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

**AVALIAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES TRADICIONAL E
REVISADA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
EM CASOS DE DENGUE**

FABIO ROCHA LIMA

**DOURADOS – MS
2012**

FABIO ROCHA LIMA

**AVALIAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES TRADICIONAL E
REVISADA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE EM
CASOS DE DENGUE**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal da Grande Dourados –
Faculdade de Ciências da Saúde, para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Julio Henrique da
Rosa Croda

**Dourados – MS
2012**

Dedicatória

À Deus por sempre guiar o meu caminho.

Aos meus pais Antonio e Neusa que sempre deram todo o amor, carinho e dedicação possíveis para que eu chegasse até aqui.

A minha querida esposa Silmara, companheira de todas as horas, que caminhou junto comigo na conquista de mais essa etapa.

A minha amiga Dra. Kazuko Iguma que sempre acreditou em mim e abriu todas as portas para o meu crescimento profissional em Dourados.

Agradecimentos

Ao meu orientador e amigo Julio Croda, que como poucos, soube orientar esse trabalho e ao mesmo tempo compreender as dificuldades que passei nesse último ano. Obrigado por ter acreditado em mim até o fim.

A amiga médica Mariana Garcia Croda que teve papel primordial na realização dessa pesquisa.

Às acadêmicas Daniella Araujo Muniz, Isabella Trausula Gomes, Karla Roberta de Moraes Soares, Monique Rodrigues Cardoso e Raquel Luciana Angela Marques Tauro pela participação ativa e essencial neste estudo.

Aos amigos da UFGD e do Laboratório Lapac que direta ou indiretamente contribuíram para que eu vencesse mais essa etapa.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1. Histórico e epidemiologia.....	12
2.2. O vírus.....	18
2.3. Dados clínicos.....	20
2.4. Classificação.....	21
2.5. Fisiopatologia.....	24
3. OBJETIVOS.....	26
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
5. ANEXOS.....	30
5.1. Artigo Científico.....	30
5.2. Normas da revista científica.....	48
5.3. Cópia do parecer do comitê de ética e pesquisa.....	56

Listas de figuras e tabelas

1. Figuras e tabelas da revisão da Literatura

Figura 1: Países com transmissão endêmica da dengue, 2007.....13

Figura 2: Sorotipos de dengue isolados no Brasil por unidade federativa, janeiro-agosto, 2011.....15

Figura 3 – Casos notificados de dengue por semana epidemiológica nos estados da Região Centro Oeste, 2009-2010.....17

Figura 4 – Casos notificados de dengue por semana epidemiológica no estado do Mato Grosso do Sul, 2009-2010.....17

Figura 5 – Modelo do vírus da dengue (virion).....18

Tabela 1 – Comparativo de casos notificados de dengue por unidade federada – semanas epidemiológicas 1 a 13, 2009 / 2010.....16

2. Tabelas e figuras do artigo científico

Tabela 1 - Demonstração dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais, além do desfecho clínico dos pacientes com suspeitas de dengue internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) no período de setembro de 2009 a abril de 2010 (N=187).....40

Tabela 2 – Concordância entre as classificações tradicional e revisada da OMS dos pacientes com suspeita de dengue internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) no período de setembro de 2009 a abril de 2010 (N=187).....42

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com suspeita de dengue internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) no período de setembro de 2009 a abril de 2010 segundo a classificação tradicional da OMS (1997) versus a necessidade de internação na UTI.....43

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com suspeita de dengue internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) no período de setembro de 2009 a abril de 2010 segundo a classificação revisada da OMS (2008) versus a necessidade de internação na UTI.....44

Tabela 5 - Demonstração do desfecho clínico, dos dados demográficos e clínicos dos pacientes com suspeitas de dengue internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) no período de setembro de 2009 a abril de 2010 com relação a necessidade de internação na UTI (N=187).....45

Figura 1 – Distribuição dos pacientes com suspeitas de dengue internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) no período de setembro de 2009 a abril de 2010 de acordo com as classificações tradicional e revisada da OMS (N=187).....47

Lista de siglas e abreviaturas

DENV-1 – vírus da dengue sorotipo 1
DENV-2 – vírus da dengue sorotipo 2
DENV-3 – vírus da dengue sorotipo 3
DENV-4 – vírus da dengue sorotipo 4
OMS – Organização Mundial da Saúde
HU – Hospital Universitário
UFGD – Universidade Federal da Grande Dourados
OPAS – Organização Pan Americana de Saúde
RNA – Ácido Ribonucleíco
NS – Non structural protein
IgM – Imunoglobulina M
DC – Dengue Clássica
FHD – Febre hemorrágica da dengue
CHD – Choque hemorrágico da dengue
DSSA – Dengue sem sinais de alerta
DCSA – Dengue com sinais de alerta
DG – Dengue grave
AST – Aspartato aminotransferase
ALT – Alanina aminotransferase
SNC – Sistema nervoso central
TNF – Fator de necrose tumoral
IL - Interleucina

RESUMO

Introdução: A dengue é um problema mundial de saúde pública com cerca de 50 milhões de casos anuais. Em 2008, com o objetivo de identificar melhor os pacientes que apresentam um maior risco de complicações a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma revisão da sua classificação. Poucos estudos até o momento foram realizados para validar essa nova classificação na prática clínica. Com o objetivo de avaliar a capacidade das duas classificações em detectar casos graves de dengue realizamos um estudo transversal com pacientes internados por dengue em Dourados – MS. **Material e Método:** Foi realizado um levantamento de dados dos prontuários dos 187 pacientes com suspeita clínica de dengue que foram internados no hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados durante a epidemia de dengue do período de setembro de 2009 a abril de 2010 em Dourados – MS. **Resultados:** A distribuição dos pacientes estudados de acordo com a classificação tradicional foi dengue clássica 82,9%, febre hemorrágica da dengue 14,9% e choque hemorrágico da dengue 2,2%. Já na classificação revisada demonstrou dengue sem sinais de alerta 24,3%, dengue com sinais de alerta 59,1% e dengue grave 15,6%. Dos 150 pacientes classificados como dengue clássica, 105 (70%) foram reclassificados como dengue com sinais de alerta ou dengue grave. **Conclusão:** Esses dados demonstram uma maior sensibilidade da classificação revisada na detecção de pacientes com risco de evoluírem para formas graves da doença.

Palavras chave: dengue, febre hemorrágica da dengue, dengue grave, classificação.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a worldwide public health problem with approximately 50 million cases annually. In 2008, in order to better identify patients who are at increased risk of complications to the World Health Organization (WHO) has proposed a revised classification. Few studies to date have been conducted to validate this new classification in clinical practice. With the objective of evaluate the capacity of the two classifications in detecting severe cases of dengue conducted a cross-sectional study in patients hospitalized for dengue in Dourados - MS. **Material and Method:** We conducted a cross-sectional study of survey data from medical records of patients with clinical suspicion of dengue were admitted to the Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados during the dengue epidemic period September 2009 to April 2010 in Dourados – MS. **Results:** The distribution of patients according to the traditional classification was as follows: dengue fever 82.9%, dengue hemorrhagic fever 14,9% and dengue hemorrhagic shock 2.2%. In the revised classification showed: dengue without warning signs 24,3%, dengue with warning signs 59,1% and severe dengue 15,6%. Of the 150 patients classified as dengue fever, 105 (70%) were reclassified as dengue with warning signs or severe dengue. **Conclusion:** These data demonstrate a greater sensitivity in detecting the revised classification of patients at risk of progression to severe disease.

Keywords: dengue, dengue hemorrhagic fever, severe dengue, classification.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é a mais importante virose transmitida por artrópodes no mundo. A doença é causada por 4 sorotipos do gênero *Flavivirus* (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e transmitida através da picada do mosquito *Aedes aegypti*, um vetor urbano adaptado às habitações humanas^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}.

A incidência mundial da doença vem aumentando nas últimas 3 décadas, ocorrendo aproximadamente 50 milhões de infecções sintomáticas por ano, das quais cerca de 2 milhões necessitam de internação, o que torna a dengue um grave problema de saúde pública mundial^{10, 11, 12, 13}.

Como não existem vacinas ou tratamento específico que impeça a evolução natural da doença é importante que os médicos possuam ferramentas que permitam realizar um diagnóstico preciso e rápido das formas graves da doença. Para isso é necessário uma classificação clínica que permita uma avaliação simples e rápida e que consiga detectar facilmente pacientes que possam evoluir com gravidade para que condutas corretas sejam tomadas^{6, 8, 14}.

A classificação tradicional da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997 divide a dengue em: dengue clássica (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) e choque hemorrágico da dengue (CHD). Os critérios para classificar um paciente como FHD são muito rígidos. O paciente tem que obrigatoriamente apresentar os quatro critérios: febre; manifestações hemorrágicas, plaquetopenias e evidência de perda de líquidos para o terceiro espaço (derrames cavitários, hemoconcentração ou hipoproteïnemia)^{6, 8, 14}.

Para preencher esses critérios têm sido observadas várias limitações quanto à sua aplicabilidade prática, principalmente na avaliação dos casos graves. Vários pacientes que evoluem com quadros graves não conseguem preencher todos os critérios para febre hemorrágica da dengue e acabam sendo classificados como dengue clássica. Por isso a OMS propôs em 2008 uma nova classificação. Essa classificação foi embasada em um trabalho multicêntrico realizado em países asiáticos e latino-americanos que demonstrou uma lista de sinais clínicos que sugerem uma evolução grave da doença (sinais de alerta). Essa classificação divide a dengue em: dengue sem sinais de alerta (DSSA), dengue com sinais de alerta (DCSA) e dengue grave (DG)^{6, 8, 14, 15}.

Dentro dessa perspectiva, no objetivo de avaliar a capacidade das duas classificações em detectar casos graves de dengue foi realizado um estudo transversal de

levantamento de dados de prontuários dos pacientes com suspeita clínica de dengue que foram internados no hospital universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) durante a epidemia de dengue no período de setembro de 2009 a abril de 2010 em Dourados – MS. Esse é o primeiro trabalho realizado no Brasil avaliando os critérios da classificação revisada da OMS.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico e epidemiologia

Comparada com outras moléstias tropicais, a dengue é uma doença relativamente nova. A primeira descrição clínica dessa enfermidade foi feita por Benjamin Rush em uma epidemia na Filadélfia em 1780. Durante o século XIX e início do século XX foram registradas várias epidemias atribuídas a dengue na Índia, Antilhas, Hong Kong, Estados Unidos, Grécia, Austrália e Japão^{13, 16}.

A etiologia viral da dengue foi determinada em 1906, quando Ashburn e Craig encontraram um agente infeccioso filtrável em sangue humano. No mesmo ano Bancroft descreveu a transmissão da dengue pelo *Aedes aegypti*¹³.

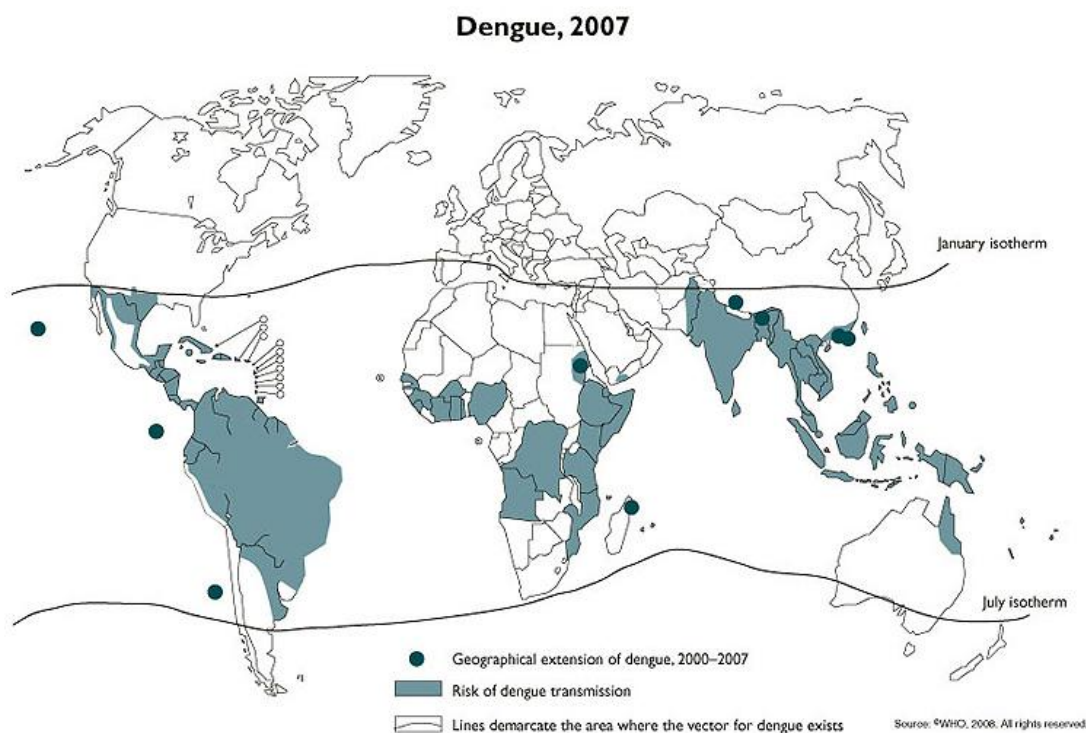
Albert Sabin, em 1944, realizou o isolamento pela primeira vez do vírus da dengue durante a 2ª Guerra Mundial: o sorotipo 1 na área do mediterrâneo, e o sorotipo 2 na região do Pacífico. Os sorotipos 3 e 4 foram isolados por Hammon nas Filipinas em 1958^{13,17}.

Embora manifestações hemorrágicas já tivessem sido registradas em surtos em áreas não endêmicas na década de 1920, foi somente nos anos 50 que a FHD foi reconhecida como uma forma nova e mais grave da doença. Em 1954 Quintos relatou em Luzon, nas Filipinas uma doença febril hemorrágica grave em crianças que foi chamada inicialmente de febre hemorrágica das Filipinas. Já a síndrome do CHD surgiu de forma epidêmica pela primeira vez na Tailândia em 1958^{13,17}.

Nos últimos 50 anos a incidência mundial da doença cresceu 30 vezes com um grande aumento da sua área geográfica, atingindo praticamente todos os países tropicais (Figura 1)^{13, 15, 17}.

Atualmente a dengue é a doença transmitida por mosquito com mais rápida disseminação no mundo. Há uma estimativa que ocorram entre 50 e 100 milhões de casos de dengue anualmente. Cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem em países com transmissão endêmica da dengue. Observa-se transmissão autóctone da dengue em todos os continentes, com exceção da Europa. As maiores incidências ocorrem no sudeste asiático e na América latina^{8, 9, 15, 18}.

Figura 1: Países com transmissão endêmica da dengue em 2007 ¹⁵.



Fonte: OMS 2009.

Existem relatos de epidemias de dengue que ocorreram nas Américas no final do século XIX e início do século XX. Durante os anos 50 foi realizada pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) uma grande campanha para erradicação do *Aedes aegypti* das Américas. A OPAS chegou a divulgar a erradicação do mosquito em vários países americanos, inclusive no Brasil. Mas o vetor voltou a se disseminar e em 1963, ocorreram epidemias na Venezuela e nas ilhas do Caribe. A partir daí o vírus se disseminou por todo o continente com ciclos epidêmicos a cada 3 a 5 anos ^{1, 13, 17}.

Entre 2001 e 2007 mais de 30 países da América Latina notificaram 4.332.731 casos de dengue para a OMS, dos quais 106.037 de febre hemorrágica da dengue. Desses casos, 64,6% ocorreram nos países do cone sul (Brasil, Argentina, Chile, Paraguai e Uruguai). O Brasil notificou 98,5% desses casos ¹⁵.

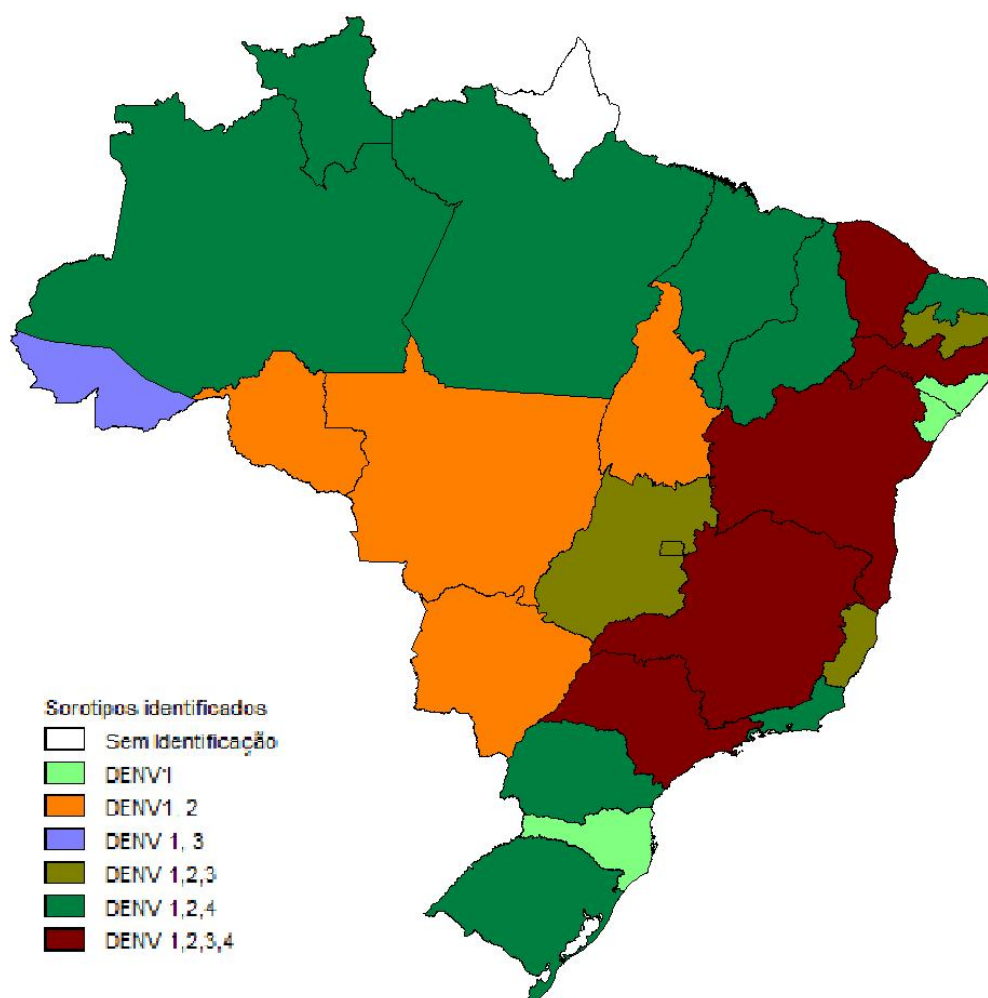
Os primeiros casos de dengue no Brasil foram relatados no Rio de Janeiro em 1923, baseados em critério clínicos. Dessa época até o início da década de 1980 não se

observaram novas ocorrências da doença em nosso meio. Somente em 1981 ocorreu uma epidemia na cidade de Boa Vista, em Roraima, onde foram isolados os sorotipos DENV-1 e DENV-4. O isolamento geográfico de Boa Vista facilitou o controle da epidemia^{12, 13, 17}.

O sorotipo DENV-1 foi reintroduzido no Brasil em 1986 quando ocorreu uma epidemia no estado do Rio de Janeiro onde foram notificados mais de 60 mil casos. A partir daí ocorreu a disseminação do sorotipo viral para outros estados das regiões sudeste e nordeste do Brasil. Em 1990 foi detectada a introdução do sorotipo DENV-2 no estado do Rio de Janeiro. Com isso surgiram os primeiros diagnósticos de FHD no país. No ano de 2001 foi confirmado o isolamento do sorotipo DENV-3 que foi responsável pela epidemia de 2002 quando foram notificados cerca de 800 mil casos (quase 80% dos casos do continente americano). No ano de 2010 foi confirmada a introdução do sorotipo DENV-4 no estado do Amazonas. Atualmente circulam os 4 sorotipos no Brasil (Figura 2)^{13, 17, 20, 21}. Hoje a transmissão da dengue ocorre em todos os estados da federação e em praticamente todos os municípios do país com epidemias periódicas principalmente nos meses chuvosos²².

Durante as 13 primeiras semanas epidemiológicas do ano de 2010 foram notificados no Brasil 447.769 casos, o que corresponde a uma incidência de 233,8 casos por 100 mil habitantes. Desses casos 163.516 ocorreram na região centro-oeste (36,5%). O estado de Mato Grosso do Sul apresentou nesse ano 59.199 casos, sendo o 4º estado do país em número absoluto de casos e o 2º em incidência (2.507,8 casos por 100.000 habitantes) (Tabela 1 e Figuras 3 e 4)²⁴.

Figura 2: Sorotipos de dengue isolados no Brasil por Unidade da federação, janeiro- agosto 2011 ²³.



Fonte: Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – 2011 ²³.

Tabela 1 – Comparativo de casos notificados de dengue por unidade federada – semanas epidemiológicas 1 a 13 – 2009 / 2010²⁴.

UF	Semanas 1 e 13			INCIDÊNCIA**	
	2009	2010*	% Variação	2009	2010
Norte	38.432	56.507	47,03	253,8	367,9
RO	5.754	23.838	314,29	385,3	1.585,1
AC	16.023	21.822	36,19	2356,1	3.157,3
AM	1.348	1.426	5,79	40,3	42,0
RR	2.909	959	-67,03	704,7	227,5
PA	6.783	2.636	-61,14	92,6	35,5
AP	1.783	601	-66,29	290,8	95,9
TO	3.832	5.225	36,35	299,3	404,4
Nordeste	97.115	28.815	-70,33	182,9	53,8
MA	1.793	409	-77,19	28,4	6,4
PI	1.579	1.473	-6,71	50,6	46,8
CE	10.491	2.780	-73,50	124,1	32,5
RN	1.752	449	-74,37	56,4	14,3
PB	473	790	67,02	12,6	21,0
PE	2.207	5.414	145,31	25,3	61,5
AL	1.607	5.117	218,42	51,4	162,1
SE	1.705	133	-92,20	85,3	6,6
BA	75.508	12.250	-83,78	520,7	83,7
Sudeste	75.853	173.307	128,48	94,6	214,2
MG	40.640	98.261	141,78	204,7	490,5
ES	25.270	7.698	-69,54	731,7	220,8
RJ	7.262	4.200	-42,16	45,8	26,2
SP(1)	2.681	63.148	2255,39	6,5	152,6
Sul	5.719	25.624	348,05	20,8	92,4
PR	5.409	21.867	304,27	51,1	204,6
SC(2)	142	304	114,08	2,3	5,0
RS	168	3.453	1955,36	1,5	31,6
Centro Oeste	31.851	163.516	413,38	232,6	1.176,8
MS	6.428	59.199	820,96	275,2	2.507,8
MT	9.338	29.965	220,89	315,7	998,3
GO	15.407	66.074	328,86	263,6	1.114,9
DF	678	8.278	1120,94	26,5	317,5
Total	248.970	447.769	79,85	131,3	233,8

Fonte: Sinan/SES-UFs

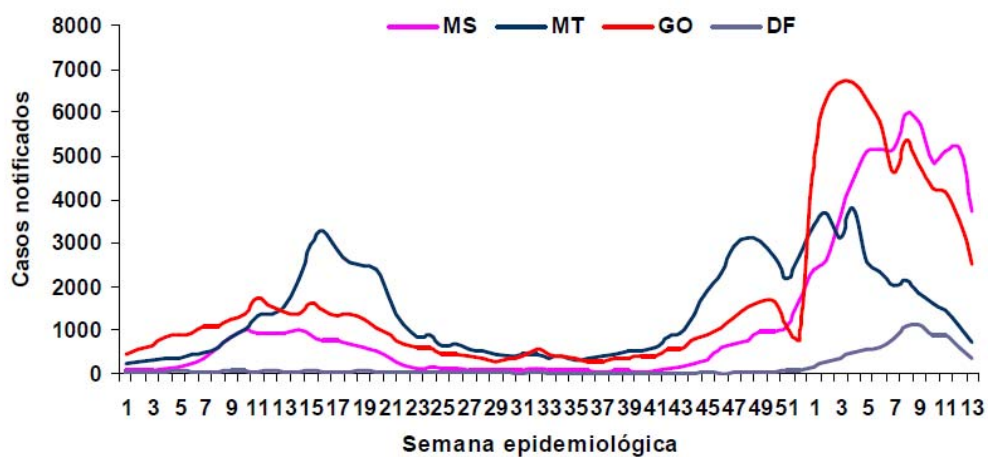
(1) Casos confirmados autóctones

(2) Casos importados

* Dados sujeitos a alteração.

** Incidência por 100.000 habitantes

Figura 3 – Casos notificados de dengue por semana epidemiológica nos estados da Região Centro Oeste, 2009-2010 ²⁴.

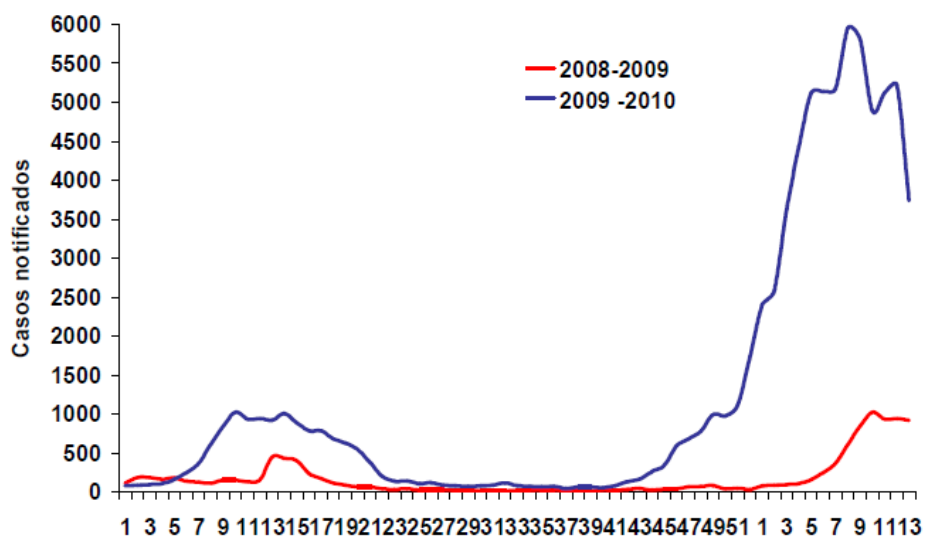


Fonte: Sinan/SES-UFs

Figura 4 – Casos notificados de dengue por semana epidemiológica no estado do Mato Grosso do Sul, 2009-2010 ²⁴.

Região Centro Oeste

Mato Grosso do Sul

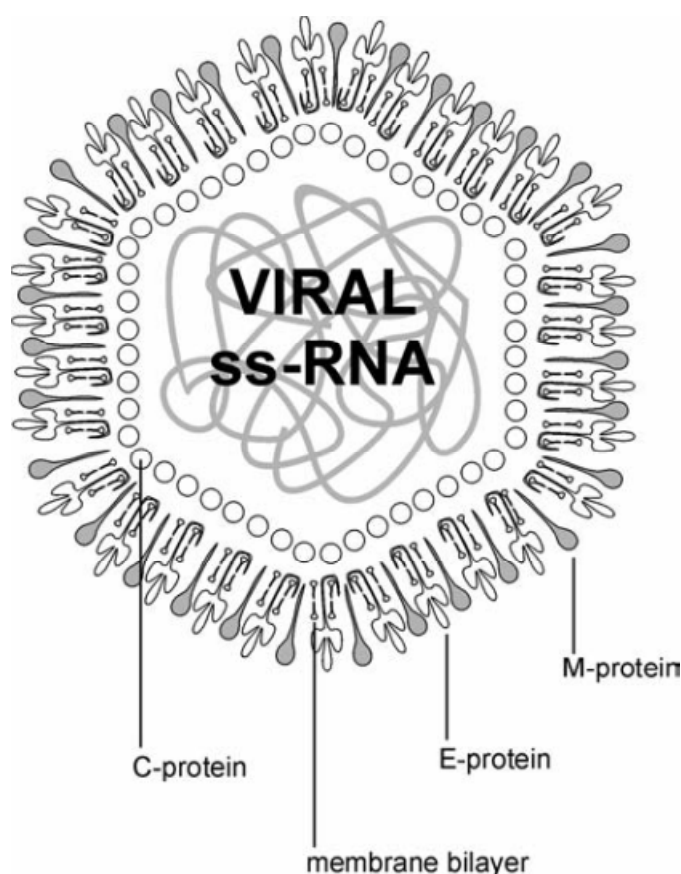


Fonte: Sinan/SES-UFs

2.2. O vírus

A doença é causada por um arbovírus da família flaviviridae, gênero Flavivirus. São vírus esféricos com diâmetro médio entre 40 e 50nm constituídos por uma fita única de ácido ribonucleico (RNA) e um envelope lipídico icosaédrico. O genoma viral codifica 3 proteínas estruturais (proteína do capsídeo C, proteína de membrana M e glicoproteína E), além de 7 proteínas não estruturais de função indefinida (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). As principais propriedades biológicas do vírus estão na glicoproteína E que incluem o receptor de ligação celular, a indução de neutralização de anticorpos, a proteção contra resposta imune e a hemaglutinação de hemácias (figura 5) ⁹.

Figura 5 – Modelo do vírus da dengue (virion) ²⁵.



Existem quatro sorotipos denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, todos causadores tanto da dengue clássica como das formas graves da doença. Esses sorotipos são antigenicamente relacionados, mas não levam a imunidade cruzada entre

eles. Portanto, um mesmo indivíduo pode contrair a dengue até quatro vezes durante a vida^{9, 10, 11, 12, 13, 16}.

A transmissão do vírus da dengue se faz pela picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes*. O principal vetor urbano é o *Aedes aegypti*, mas outras espécies, como o *Aedes albopictus* e as espécies do complexo *Aedes scutellaris* também podem transmitir a dengue¹⁷.

O *Aedes aegypti* está totalmente adaptado às habitações humanas onde procria em recipientes peri-domiciliares (vasos, pneus, caixas d'água, etc) contendo água limpa. Possui hábitos diurnos e é antropofílico, alimentando-se quase que exclusivamente de sangue humano. O homem é o único reservatório a participar do ciclo da doença¹⁷.

O mosquito adquire a infecção ingerindo o sangue do hospedeiro infectado. O vírus então se multiplica no intestino médio do inseto e com o tempo invade todos os tecidos, chegando às suas glândulas salivares, de onde é transmitido por ocasião do repasto sanguíneo^{1,2,4}.

O vírus penetra na corrente sanguínea até atingir as células alvo, principalmente nos órgãos linfoides²⁶. Então ele se liga a membrana celular através da glicoproteína E do envelope viral, injeta o seu RNA e inicia o processo de transcrição das proteínas com intensa replicação viral. Esse período é conhecido como incubação e dura de 4 a 7 dias. Após esse período ocorre a viremia que coincide com o aparecimento dos primeiros sintomas^{9, 13}.

Antígenos virais podem ser detectados em vários tecidos corporais como nas células mononucleares da pele, nos macrófagos pulmonares, nos hepatócitos, nas células de Kupfer, no baço, no coração, em linfonodos e na medula óssea^{2, 27}.

2.3. Aspectos clínicos

A infecção pelo vírus da dengue causa um espectro de doença que vai desde formas frustras pouco sintomáticas até formas graves, hemorrágicas e fatais. Após um período de incubação de 3 a 14 dias, inicia-se um quadro clínico caracterizado por febre, cefaleia, dor retro orbital, náuseas, vômitos, mialgias, artralrias e rash cutâneo (erupção cutânea eritematosa). Linfadenopatia, faringite e hiperemia conjuntival costumam estar presentes. São observados também sinais hemorrágicos leves como prova do laço positiva, petéquias e equimoses^{2, 28, 29}.

O rash cutâneo se desenvolve entre o 2º e o 6º dias e pode ser explicado pela infecção viral direta das células endoteliais e deposição de imunocomplexos nos capilares cutâneos^{1, 29}.

Achados laboratoriais dessa fase inicial incluem leucopenia, plaquetopenia e elevação das aminotransferases hepáticas. O quadro clínico é autolimitado, durando de 7 a 10 dias, sendo raramente fatal^{1, 4, 9, 20, 28}.

As formas graves da dengue se caracterizam clinicamente por início súbito com febre e sintomas inespecíficos. Entretanto, o estado geral do paciente pode deteriorar-se rapidamente. Sinais hemorrágicos como petéquias, equimoses, epistaxes, gengivorragias, metrorragias, hemorragias digestivas (alta e baixa) e hematúria costumam aparecer. Os pacientes cursam, também, com um aumento da permeabilidade capilar levando à perda de líquidos para o terceiro espaço e a transudação de líquidos para as cavidades corporais (derrame pleural, ascite) e hemoconcentração. Muitos evoluem para falência circulatória apresentando pulso fino e rápido, hipotensão, extremidades frias e alterações do nível de consciência^{4, 9, 29}.

Hepatomegalia com elevação de aminotransferases séricas é bastante comum e, além disso, leucopenia e plaquetopenia são achados frequentes^{9, 28}.

Com a hospitalização e a pronta reposição de fluídos, a letalidade é baixa (cerca de 1%), mas na ausência de terapia adequada, a taxa de letalidade pode atingir cifras bastante elevadas^{4, 9, 10, 30}.

O diagnóstico da dengue é baseado na pesquisa de anticorpos IgM contra o vírus por técnicas imunoenzimáticas. A identificação do sorotipo viral é feita por técnicas de reação de polimerase em cadeia e hibridização molecular³.

2.4. Classificação

A classificação tradicional da OMS, implementada em 1974 e revisada em 1997 classifica a dengue em três categorias: dengue clássica (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) e choque hemorrágico da dengue (CHD) ³¹.

A DC se caracteriza pela presença de febre com dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retro orbital, mialgia, artralgia, rash cutâneo, manifestação hemorrágica e leucopenia³¹.

A FHD deve apresentar obrigatoriamente os quatro sinais abaixo³¹:

- a) febre por dois a sete dias;
- b) plaquetopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$);
- c) tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, hemorragias cutâneas (petéquias, equimoses ou púrpuras) e sangramentos em mucosas;
- d) extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por:
 - hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão;
 - queda do hematócrito em 20%, após o tratamento adequado;
 - presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteïnemia.

A FHD, segundo a OMS (1997)³¹, é subclassificada de acordo com a sua gravidade em:

- a) grau I – febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- b) grau II – além das manifestações do grau I, hemorragias espontâneas de qualquer grau de intensidade (sangramento de pele e mucosas);
- c) grau III – colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial (pressão arterial convergente) ou hipotensão, pele úmida e fria.
- d) grau IV – choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível.

Os casos de FHD classificados como grau III ou IV são considerados como CHD ⁴,

Vários trabalhos têm demonstrado uma clara limitação dessa classificação. A necessidade do preenchimento dos quatro critérios para classificar o paciente como FHD limita esse diagnóstico a um pequeno grupo de doentes. Com isso observam-se vários pacientes classificados com DC que acabam tendo uma evolução grave. Baseado nessas limitações o centro de pesquisas em doenças tropicais da Organização Mundial da Saúde em 2006-2007 promoveu um estudo multicêntrico em 7 países da Ásia e América latina. Com esses dados foi proposto em setembro de 2008 em Geneve uma nova classificação clínica da dengue pela OMS ^{6, 8, 14, 29, 32}.

Dengue sem sinais de alerta: Febre acompanhada de dois ou mais dos seguintes sintomas:

- a) náuseas;
- b) vômitos;
- c) rash cutâneo;
- d) dores pelo corpo (mialgia, dor retro ocular, cefaleia);
- e) leucopenia;
- f) prova do laço positiva.

Dengue com sinais de alerta: Paciente com pelo menos um dos seguintes sinais:

- a) dor abdominal;
- b) vômitos persistentes;
- c) derrames cavitários;
- d) sangramento de mucosas;
- e) letargia e cansaço;
- f) hepatomegalia (>2,0cm);
- g) aumento rápido do hematócrito;
- h) queda rápida do número de plaquetas.

Dengue grave: Paciente apresentando pelo menos um dos seguintes sinais:

- a) choque;
- b) insuficiência respiratória por acúmulo de líquido;
- c) hemorragia grave;
- d) falência de órgãos:
 - fígado (AST ou ALT >1000U);
 - SNC (perda da consciência);
 - falência cardíaca.

Como a classificação revisada não exige a presença de vários critérios ao mesmo tempo, ela tem se mostrado mais fiel a evolução clínica dos pacientes ^{6, 8, 29, 32}.

2.5. Fisiopatologia

A fisiopatologia das formas graves da dengue não está totalmente elucidada. Nela estão implicadas a ação lesiva direta do microrganismo e respostas imunitárias exacerbadas do hospedeiro contra antígenos virais presentes na superfície de células infectadas. Dentre os vários fatores envolvidos, o mais importante é a presença prévia de anticorpos contra a dengue^{9, 34}.

Estudo realizado na Tailândia em crianças abaixo de 15 anos demonstrou um aumento importante da incidência da FHD em casos de reinfeção. Observou-se que 2% dos casos com infecção secundária manifestaram FHD contra apenas 0,18% dos casos de infecção primária⁴.

A imunopatogênese das formas graves da dengue pode ser explicada pela teoria das infecções sequenciais, também conhecida como hipótese da exacerbação imune. Segundo essa teoria, a primeira infecção causada por um sorotipo do vírus gera o aparecimento de anticorpos neutralizantes, capazes de reação cruzada com outros sorotipos. Quando ocorre uma segunda infecção por outro sorotipo, aumenta-se o risco de desenvolver formas graves da doença. Anticorpos preexistentes reconhecem o segundo sorotipo viral, formando com ele, imunocomplexos que se ligam na membrana celular de células mononucleares. Esses anticorpos, por serem heterólogos, além de não neutralizarem os vírus, ainda facilitam a entrada dos mesmos nas células. Esse fenômeno é chamado de exacerbação mediada por anticorpos^{1, 2, 4, 9, 16}.

As células mononucleares infectadas induzem a ativação dos linfócitos T CD4. Isso leva à produção de uma gama de citocinas e mediadores inflamatórios como TNF-alfa, interferon gama, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e linfotoxinas⁹.

Esses mediadores ativam as células endoteliais causando a alteração da morfologia (contração celular) e à expressão das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1, levando ao aumento da permeabilidade vascular e ativação da cascata de coagulação⁹.

Isso faz com que esses pacientes evoluam com perda de líquidos para o terceiro espaço, coagulação intravascular disseminada, choque e manifestações hemorrágicas^{1, 2, 4, 9, 11 13}.

Alguns estudos mostram que basófilos e mastócitos também podem exacerbar o processo, pois podem se infectar pelo vírus levando a uma produção de aminas vasoativas, IL-6 e IL-1 β aumentando mais ainda o processo de ativação endotelial⁹.

Focos hemorrágicos múltiplos, demonstrados na maioria dos casos fatais de formas graves da dengue, envolvem três fatores fisiopatológicos: alterações vasculares, plaquetopenia e coagulação intravascular disseminada. As alterações implicam em aumento da permeabilidade vascular, que resulta em perda de plasma e hemácias do compartimento intravascular^{9, 11}.

A plaquetopenia deve-se a: infecção dos megacariócitos pelo vírus, que provoca dano irreversível nessas células; consumo periférico de plaquetas pelo processo da coagulação intravascular disseminada; bloqueio da trombopoese medular, que ocorre em consequência da diminuição da síntese de trombopoetina, um estimulador da plaquetogênese produzido no fígado^{2, 20, 27, 35}.

A coagulação intravascular disseminada resulta da ativação do sistema complemento. A presença de anafilotoxinas C3 e C5a no pico dessa ativação coincide com o início do choque e das perdas de líquidos intravasculares. Outros distúrbios da coagulação que podem ser encontrados nos pacientes com dengue hemorrágico consistem em diminuição do fibrinogênio, deficiência do complexo protrombínico, tempo de tromboplastina parcial prolongado e aumento dos níveis dos produtos de degradação da fibrina^{1, 9}.

A liberação de altos níveis de fator ativador de plaquetas pelos macrófagos com infecção secundária heteróloga pode contribuir para a hemorragia, uma vez que esse fator pode induzir o consumo de plaquetas e aumentar a adesividade dessas células ao endotélio vascular, agravando a trombocitopenia. A presença de anticorpos IgM no soro de pacientes com febre hemorrágica da dengue que dão reação cruzada com plaquetas tem sido demonstrada. Esses auto-anticorpos podem levar à lise plaquetária e estar envolvidos na coagulopatia e vice-versa^{1, 36}.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar e comparar a capacidade de detecção dos casos graves de dengue da classificação tradicional de 1997 e da classificação revisada de 2008 da OMS em pacientes internados no HU/UFGD durante a epidemia de dengue no período de setembro de 2009 a abril de 2010.

3.2. Objetivos Específicos

1. Verificar os fatores clínicos, laboratoriais e epidemiológicos associados às formas graves da dengue na população em estudo.
2. Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes internados com dengue no HU/UFGD durante a epidemia de dengue no período de setembro de 2009 a abril de 2010.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diaz-Quijano FA. Preditores de sangrado espontaneo en dengue: una revision sistematica de la literature. *Invest Clin* 2008; 49(1): 111-122.
2. Ferreira MS, Rocha A. Síndrome da febre hemorrágica de etiologia viral. In: Brasileiro Filho G. Bogliolo Patologia, 7ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
3. Gibbons RV, Vanghn DW. Dengue: an escalatin problem. *BMJ* 2002; 324: 1563-1567.
4. Kyle JL, Harris E. Global Spread and Persistence of Dengue. *Annu Rev Microbiol* 2008; 62: 71–92.
5. Tiriba AC. Dengue. In: Lopes AC, Amato Neto V. Tratado de Clínica Médica, 1ª edição, São Paulo: Roca, 2006.
6. Narvaez F, Gutierrez G, Perez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, Harris E. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(11): e1397.
7. Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Veja RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda em pacientes com dengue. *Rev Med Chile* 2006; 134: 167-173.
8. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, Cunha RV et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 106.
9. Gúsman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet* 2002; 2: 33-41.
10. Araujo JMGA, Schatzmayr HG, Filippis AMB, Santos FB, Cardoso MA et al. A retrospective survey of dengue virus infection in fatal cases from an epidemic in Brazil. *J Virol Met* 2009; 155: 34–38.
11. Castro RAC, Castro JA, Barez MYC, Frias MV, Dixit J, Genereux M. Thrombocytopenia associated with dengue hemorrhagic fever responds to intravenous administrations of anti-d (RH₀-D) immune globulin. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(4): 737-742.
12. Monteiro ESC, Coelho ME, Cuha IS, Cavalcante MAS, Carvalho FAA. Aspectos epidemiológicos e vtoriais da dengue na cidade de Teresina, Piauí – Brasil, 2002 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde* 2009; 18(4): 365-374.
13. Pontes RJS, Ruffino-Netto A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. *Rev Saúde Pública* 1994; 28(3): 218-27.

14. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop med int health* 2011; 16(8): 936-48.
15. WHO Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third edition. Geneva: World Health Organization, 2009.
16. Rigau-Pérez, JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5): 297-302.
17. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Ava* 2008; 22 (64): 53-72, 2008.
18. Cortinas MG, Gonzalez DV, Cordero JC, Olivers MLL. Dengue hemorrágico - Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med* 1999; 38(1); 13-18.
19. Boletim situação epidemiológica da dengue – janeiro a março de 2006 (semana epidemiológica número 13) - SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde.
20. Mourão MPG, Lacerda MVG, Macedo VO, Santos JB. Thrombocytopenia in patients with virus infection in the Brazilian Amazon. *Platelets* 2007; 18(8): 605-612.
21. Dengue. *In: Guia de vigilância epidemiológica*. 6ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2005, p. 231.
22. Camara FP, Theophilo RLG, Santos GT, Pereira SRFG, Camara DC, Matos, RRC. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(2): 192-196.
23. Ministério da Saúde – Secretaria da Vigilância em Saúde - Balanço dengue – semanas epidemiológicas 1 a 39 de 2011.
24. Ministério da Saúde – Secretaria da Vigilância em Saúde – Informe epidemiológico da dengue – análise de situação e tendência – 2010.
25. Barth OM. Atlas of dengue viruses morphology and morphogenesis. 1a edição, Rio de Janeiro, Imprinta Express, 2000.
26. Serrano HP, Caballero MEV, Portuondo TMA. Dengue hemorrágico em dengue primário. *Rev Cubana Med Trop* 2001; 53(1): 59-62.
27. Nakao S, Lai CJ, Young NS. Dengue virus, a Flavivirus, propagates in human bone marrow progenitor and hematopoietic cell lines. *Blood* 1989; 74(4): 1235-1240.
28. Dengue : diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

29. Hadinegoro, SRS. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paed and Intern child health* 2012; 32(S1): 33-38.
30. Nunes-Araujo FR, Ferreira MS, Nishioka SD. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical finding and their validity for diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 415-419.
31. WHO Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1997.
32. Van de Weg CAM, Van Gorp ECM, Surpiatna M, Soemantri A, Osterhaus ADME, Martina BEE. Evaluation of the 2009 WHO Dengue Case Classification in an Indonesian Pediatric Cohort. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86(1): 166–170.
33. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP. Dengue hemorrhagic fever: The sensitivity and specificity of the World Health Organization for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1135-1143.
34. Gubler DJ. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever: a global public health problem in the 21st century. *Emerg Infect* 1998; 1: 1-14.
35. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8(1): 249-270.
36. Saito M, Oishi K, Inoue S et al. Association of increase platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol* 2004; 138(2): 299-303.

5. ANEXOS

5.1. Artigo Científico

Título: Avaliação das classificações tradicional e revisada da Organização Mundial da Saúde em casos de dengue

RESUMO

Introdução: A dengue é um problema mundial de saúde pública com cerca de 50 milhões de casos anuais. Em 2008, com o objetivo de identificar melhor os pacientes que apresentam um maior risco de complicações a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma revisão da sua classificação. Poucos estudos até o momento foram realizados para validar essa nova classificação na prática clínica. Com o objetivo de avaliar a capacidade das duas classificações em detectar casos graves de dengue realizamos um estudo transversal com pacientes internados por dengue em Dourados – MS. **Material e Método:** Foi realizado um levantamento de dados dos prontuários dos 187 pacientes com suspeita clínica de dengue que foram internados no hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados durante a epidemia de dengue do período de setembro de 2009 a abril de 2010 em Dourados – MS. **Resultados:** A distribuição dos pacientes estudados de acordo com a classificação tradicional foi dengue clássica 82,9%, febre hemorrágica da dengue 14,9% e choque hemorrágico da dengue 2,2%. Já na classificação revisada demonstrou dengue sem sinais de alerta 24,3%, dengue com sinais de alerta 59,1% e dengue grave 15,6%. Dos 150 pacientes classificados como dengue clássica, 105 (70%) foram reclassificados como dengue com sinais de alerta ou dengue grave. **Conclusão:** Esses dados demonstram uma maior sensibilidade da classificação revisada na detecção de pacientes com risco de evoluírem para formas graves da doença.

Palavras chave: dengue, febre hemorrágica da dengue, dengue grave, classificação.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is a worldwide public health problem with approximately 50 million cases annually. In 2008, in order to better identify patients who are at increased risk of complications to the World Health Organization (WHO) has proposed a revised classification. Few studies to date have been conducted to validate this new classification in clinical practice. With the objective of evaluate the capacity of the two classifications in detecting severe cases of dengue conducted a cross-sectional study in patients hospitalized for dengue in Dourados - MS. **Material and Method:** We conducted a cross-sectional study of survey data from medical records of patients with clinical suspicion of dengue were admitted to the Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados during the dengue epidemic period September 2009 to April 2010 in Dourados – MS. **Results:** The distribution of patients according to the traditional classification was as follows: dengue fever 82.9%, dengue hemorrhagic fever 14,9% and dengue hemorrhagic shock 2.2%. In the revised classification showed: dengue without warning signs 24,3%, dengue with warning signs 59,1% and severe dengue 15,6%. Of the 150 patients classified as dengue fever, 105 (70%) were reclassified as dengue with warning signs or severe dengue. **Conclusion:** These data demonstrate a greater sensitivity in detecting the revised classification of patients at risk of progression to severe disease.

Keywords: dengue, dengue hemorrhagic fever, severe dengue, classification.

INTRODUÇÃO

A dengue é a mais importante virose transmitida por artrópodes no mundo. A doença é causada por quatro sorotipos do gênero *Flavivirus* (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e transmitida através da picada do mosquito *Aedes aegypti*, um vetor urbano adaptado às habitações humanas ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}.

A incidência mundial da doença vem aumentando nas últimas três décadas, ocorrendo aproximadamente 50 milhões de infecções sintomáticas por ano, das quais cerca de dois milhões necessitam de internação, o que torna a dengue um grave problema de saúde pública mundial ^{8, 9, 10, 11}.

Como não existem vacinas ou tratamento específico que impeça a evolução natural da doença é importante que os médicos possuam ferramentas que permitam realizar um diagnóstico preciso e rápido das formas graves da doença. Para isso é necessário uma classificação clínica que permita uma avaliação simples e rápida e que consiga detectar facilmente pacientes que possam evoluir com gravidade para que condutas corretas sejam tomadas ^{8, 10, 12}.

A classificação tradicional da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1997 divide a dengue em: dengue clássica (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) e choque hemorrágico da dengue (CHD). Os critérios para classificar um paciente como FHD são muito rígidos. O paciente tem que obrigatoriamente apresentar os 4 critérios: febre; manifestações hemorrágicas, plaquetopenias e evidência de perda de líquidos para o terceiro espaço (derrames cavitários, hemoconcentração ou hipoproteïnemia) ^{4, 6, 12}.

Para preencher esses critérios têm sido observadas várias limitações quanto à sua aplicabilidade prática, principalmente na avaliação dos casos graves. Vários pacientes que evoluem com quadros graves não conseguem preencher todos os critérios para febre hemorrágica da dengue e acabam sendo classificados como dengue clássica. Por isso a OMS propôs em 2008 uma nova classificação. Essa classificação foi embasada em um trabalho multicêntrico realizado em países asiáticos e latino-americanos que demonstrou uma lista de sinais clínicos que sugerem uma evolução grave da doença (sinais de alerta). Essa classificação divide a dengue em: dengue sem sinais de alerta (DSSA), dengue com sinais de alerta (DCSA) e dengue grave (DG) ^{4, 6, 12, 13}.

Dentro dessa perspectiva, no objetivo de avaliar a capacidade das duas classificações em detectar casos graves de dengue foi realizado um estudo transversal de levantamento de dados prontuários dos pacientes com dengue que foram internados no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU/UFGD) durante a epidemia de dengue do verão de 2009-2010 em Dourados – MS. Esse é o primeiro trabalho realizado no Brasil avaliando os critérios da classificação revisada da OMS.

MATERIAL E MÉTODO:

Foi realizado estudo transversal de levantamento de dados de prontuários dos pacientes com suspeita clínica de dengue que foram internados no HU/UFGD durante a epidemia de dengue do período de setembro de 2009 a abril de 2010 em Dourados – MS. Foram excluídos os pacientes cujos prontuários não foram localizados e também os pacientes indígenas.

Desses prontuários foi realizado o levantamento dos dados epidemiológicos: sexo, idade e cidade de origem; dados clínicos: febre, cefaleia, mialgia, artralgia, dor retro ocular, rash cutâneo, vômito, diarreia, epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia, hematúria, sinais de alerta, dor abdominal, vômitos persistentes, hipotensão postural, hepatomegalia, hemorragia digestiva, sonolência/irritabilidade, oligúria, hipotermia, desconforto respiratório, choque, hipotensão arterial, pressão arterial convergente, extremidades frias, cianose, pulso rápido e fino, enchimento capilar lento e derrames cavitários (pleural e peritoneal); dados laboratoriais: hemograma completo (hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos e contagem de plaquetas), enzimas hepáticas (AST e ALT) e função hepática (albumina, TP e TTPA); e desfecho clínico: óbitos, internação na UTI e necessidade de hemotransfusão (papa de hemácias, plasma e plaquetas).

Esses dados foram tabulados e analisados com o objetivo de avaliar as principais variáveis associadas a dengue grave, comparando as classificações clínicas tradicional e revisada da OMS em relação à evolução e gravidade clínica da doença.

As variáveis avaliadas foram inseridas em banco de dados do programa Epi-Data, versão 3.0 e analisadas utilizando-se programa estatístico SAS versão 9.1.

Cada variável foi avaliada quanto a seu padrão de distribuição, sendo a escolha do método estatístico baseado no padrão de distribuição da mesma. As variáveis que

apresentaram distribuição assimétrica foram avaliadas por testes não-paramétricos; as que apresentaram distribuição normal, por testes paramétricos. Os dados dicotômicos ou categóricos foram analisados com o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados sob o número **CAAE**: 01304112.9.0000.5160.

RESULTADOS

Um total de 187 pacientes foram internados no HU/UFGD com suspeita clínica de dengue no período do estudo. Desses, 77 (41,4%) eram do sexo masculino. A idade variou de 1 a 90 anos com uma média de 37,1 anos. A grande maioria dos pacientes reside na cidade de Dourados (90,8%). (Tabela 1)

Dos sintomas clássicos da dengue o mais comum foi febre, presente em 173 pacientes (98,3%), seguido de mialgia (84,5%) e cefaleia (78,1%). Sinais de alerta estavam presentes em 108 pacientes (60,7%). Desses sinais o mais frequente foi dor abdominal em 92 pacientes (53,5%). Dezenove pacientes apresentaram sinais de choque (11,4%). (Tabela 1)

A distribuição dos pacientes estudados de acordo com a classificação tradicional foi DC 82,9%, FHD 14,9% e CHD 2,2%. Já a classificação revisada demonstrou DSSA 24,3%, DCSA 59,1% e DG 15,6%. (Figura 1)

Dos 150 pacientes classificados como DC, 105 (70%) foram reclassificados como DCSA ou DG. Nenhum dos pacientes classificados como FHD ou CHD foram reclassificados como DSSA. (Tabela 2)

Foram internados na UTI, 12 pacientes (8,3%) que foram classificados como DC, 13 (48,1%) como FHD e 1 (25%) como CHD. (Tabela 3) Utilizando a classificação revisada, os mesmos foram classificados em DSSA (1 paciente – 2,3%), DCSA (12 pacientes - 42,8%) e DG (12 pacientes – 42,8%). (Tabela 4).

Verificamos que a maioria dos sinais e sintomas clássicos não demonstraram associação com a gravidade da doença. Entretanto, a maioria dos sinais de alerta demonstraram associação com indicação de UTI, portanto gravidade. O mesmo foi observado em relação às variáveis associadas ao prognóstico como óbitos e necessidade de hemotransfusão. (Tabela 5)

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado durante uma grande epidemia de dengue no estado do Mato Grosso do Sul no período de setembro de 2009 a outubro de 2010. Nas 13 primeiras semanas epidemiológicas do ano de 2010 foram notificados 59.199 casos de dengue no estado do Mato Grosso do Sul (13,2% dos casos notificados no país), sendo o 4º estado do país em número absoluto de casos e o 2º em incidência (2.507,8 casos por 100.000 habitantes) ¹⁴.

A frequência observada neste estudo com relação aos sinais e sintomas clássicos, manifestações hemorrágicas e sinais de alerta da dengue foi semelhante aos encontrados na literatura ^{15,16, 17}. Os dados laboratoriais como a contagem de plaquetas demonstrou ser muito frequente (73% dos casos), como nos estudos de Cortiñas (70,5%), Barniol (72%) e Mourão (89,9%) ^{6, 15, 16}.

Observou-se que utilizando a classificação tradicional da OMS de 1997, a grande maioria dos pacientes foi classificada como dengue clássica (82,9%). Esses dados, apesar de um pouco superiores, demonstraram o mesmo padrão encontrado por Mourão (66,3%), Barniol (67,1%) e Narvaez (70,8%) ^{4, 6, 16}. Esses três estudos foram realizados com populações de pacientes internados em hospitais terciários. Esse não seria um dado esperado, pois pacientes que necessitam de internação devem apresentar algum sinal de maior gravidade.

Outro dado importante é que 8,3% dos pacientes com DC necessitaram de internação na UTI. Isso demonstra que a classificação tradicional não tem conseguido selecionar os pacientes que podem apresentar uma evolução mais grave.

Quando as duas classificações são comparadas observa-se que a maioria dos pacientes com DC (70%) foram reclassificados como DCSA ou DG. Dados também observados nos estudos de Barniol (57,6%) e de Narvaez (93,4%) ^{4, 6}. No estudo de Narvaez apenas 6,6% dos pacientes estudados foram reclassificados como dengue sem sinais de alerta ⁶.

No presente estudo apenas 24,9% dos pacientes foram classificados como DSSA. Esse dado se torna mais interessante quando observamos que apenas 1 necessitou de internação na UTI (2,3% dos casos). Isso demonstra uma maior confiabilidade na

classificação revisada em selecionar os pacientes que possuam menor risco para uma evolução grave.

Quando utilizada a classificação tradicional não houve um aumento da internação na UTI em relação ao aumento da gravidade do caso. A porcentagem de internação na UTI foi maior de pacientes classificados como FHD (48,1%) do que de pacientes com CHD (25%). Além disso, a maioria dos pacientes classificados como CHD não necessitaram de UTI (75%). Utilizando a classificação revisada observa-se uma relação direta dos casos mais graves com a internação na UTI. Necessitaram de cuidados intensivos 12,5% dos pacientes com DCSA e 42,8% dos casos com DG.

Na classificação tradicional da OMS de 1997 os critérios para FHD são muito rígidos. Só é possível classificar um paciente como FHD se ele apresentar obrigatoriamente os quatro sinais²⁰: febre por dois a sete dias; plaquetopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$); manifestações hemorrágicas (prova do laço positiva, hemorragias cutâneas e sangramentos em mucosas); e extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar (hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão; queda do hematócrito em 20% após o tratamento adequado; presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia).

Essa obrigatoriedade de preencher os quatro critérios resulta na dificuldade de detectar casos graves. Além disso, vários autores têm demonstrado dificuldades para determinar os critérios e classificar os pacientes como FHD^{4, 19, 20, 21}. Em diversas situações se torna difícil demonstrar a hemoconcentração pelo aumento de 20% do hematócrito. O próprio tratamento com a reposição de fluidos intravenosos pode alterar o hematócrito e dificultar a utilização desse critério. Além disso, vários países não possuem um valor normal de hematócrito para a sua população, dificultando a determinação do limite de 20%. Alguns investigadores utilizam o valor do hematócrito da convalescença para definir se houve hemoconcentração, mas isso significa fazer o diagnóstico retrospectivo, não servindo para prever o risco de o paciente evoluir para forma grave da doença⁶.

Outra limitação é a necessidade de realizar exames laboratoriais para definir o diagnóstico de FHD. É necessária a realização de hematócrito, contagem de plaquetas, albumina sérica, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal. Isso pode dificultar a realização do diagnóstico em países onde o acesso a esses exames é limitado²². Esses dados demonstram a baixa sensibilidade da classificação tradicional para detectar casos

graves da dengue. Estudos demonstraram uma sensibilidade para detecção de casos graves de 39% para a classificação tradicional e de 92% para a classificação revisada ^{6, 23}.

A alta sensibilidade da classificação revisada pode ser explicada pela necessidade de apenas um único critério (sinal de alerta) ser necessário para se classificar um paciente com potencial de evoluir com uma doença grave ⁴. A presença de choque, independente da plaquetopenia ou da hemoconcentração é suficiente para classificar um paciente como dengue grave ^{4, 23}.

Em relação à necessidade de internação na UTI, foi observado que os sinais e sintomas clássicos da doença não demonstraram significância estatística, pois não possuem relação direta com a gravidade dos pacientes. Já a maioria dos sinais de alerta que determinam a gravidade da doença foram muito mais frequentes nos pacientes que necessitaram de internação na UTI. Com exceção de vômitos incoercíveis, hepatomegalia e derrames cavitários todos os demais sinais de alerta mostraram significância estatística. O mesmo ocorre com a evolução para óbito e a necessidade de hemotransfusão.

Barniol também demonstrou a opinião dos médicos sobre a utilização das duas classificações. A grande maioria dos profissionais que responderam ao questionário (75,9%) acharam que a classificação revisada apresenta vantagens sobre a tradicional, principalmente na facilidade de sua aplicação prática ⁶.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que a classificação revisada da OMS de 2008 apresenta uma maior sensibilidade na detecção de casos graves e uma maior aplicabilidade prática em países em desenvolvimento como o Brasil, pela menor dependência de exames complementares. A valorização e o reconhecimento dos sinais de alerta da classificação revisada são essenciais para que o médico clínico possa detectar os pacientes que terão uma evolução mais grave e possa determinar uma conduta mais adequada para cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diaz-Quijano FA. Preditores de sangrado espontaneo en dengue: una revision sistematica de la literature. Invest Clin; 2008; 49(1): 111-122.

2. Gibbons RV, Vanghn DW. Dengue: an escalatin problem. *BMJ* 2002; 324: 1563-1567.
3. Kyle JL, Harris E. Global Spread and Persistence of Dengue. *Annu Rev Microbiol* 2008; 62: 71–92.
4. Narvaez F, Gutierrez G, Perez MA, Elizondo D, Nuñez A, Balmaseda A, Harris E. Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of dengue disease severity. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(11): e1397.
5. Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Veja RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda em pacientes com dengue. *Rev Med chile* 2006; 134: 167-173.
6. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, Cunha RV et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multicentre study in 18 countries. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 106.
7. Gúsman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet* 2002; 2: 33-41.
8. Araujo JMGA, Schatzmayr HG, Filippis AMB, Santos FB, Cardoso MA et al. A retrospective survey of dengue virus infection in fatal cases from an epidemic in Brazil. *J of Virol Met* 2009; 155: 34–38.
9. Castro RAC, Castro JA, Barez MYC, Frias MV, Dixit J, Genereux M. Thrombocytopenia associated with dengue hemorrhagic fever responds to intravenous administrations of anti-d (RH₀-D) immune globulin. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(4): 737-742.
10. Monteiro ESC, Coelho ME, Cuha IS, Cavalcante MAS, Carvalho FAA. Aspectos epidemiológicos e vitorios da dengue na cidade de Teresina, Piauí – Brasil, 2002 a 2006. *Epidemiol Serv Saude* 2009; 18(4): 365-374.
11. Pontes RJS, Ruffino-Netto A. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. *Rev Saúde Pública* 1994; 28(3): 218-27.
12. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. *Trop Med and Inter Health* 2011; 16(8): 936-48.
13. WHO Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third edition. Geneva: World Health Organization, 2009.
14. Ministério da Saúde – Secretaria da Vigilância em Saúde – Informe epidemiológico da dengue – análise de situação e tendência – 2010.
15. Cortinas MG, Gonzalez DV, Cordero JC, Olivers MLL. Dengue hemorrágico - Estudio clinico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med* 1999; 38(1); 13-18.

16. Mourão MPG, Lacerda MVG, Macedo VO, Santos JB. Thrombocytopenia in patients with virus infection in the Brazilian Amazon. *Platelets* 2007; 18(8): 605-612.
17. Srikiatkachorn A, Gibbons RV, Green S, Libraty DH, Thomas SJ, Endy TP. Dengue hemorrhagic fever: The sensitivity and specificity of the World Health Organization for identification of severe cases of dengue in Thailand, 1994-2005. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1135-1143.
18. WHO Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1997.
19. Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Bartz CR, Tan R. Some clinical and epidemiological observation on virologically confirmed dengue hemorrhagic fever. *Paediatr Indones* 1990; 30: 293-303.
20. Lucas GN, Amerasinghe A, Sriranganathan S. Dengue hemorrhagic fever in Sri Lanka. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 503-504.
21. Srivastava VK, Suri S, Bhasin A, Srivastava L, Bharadwaj M. An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in Delhi: a clinical study. *Ann Trop Pediatr* 1990; 10: 329-334.
22. Rigau-Pérez, JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5):297 – 302.
23. Hadinegoro, SRS. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediat and Inter child helth* 2012; 32(S1): 33-38.

Tabela 1 - Demonstração dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais, além do desfecho clínico dos pacientes com suspeitas de dengue internados no HU/UFGD no período de setembro de 2009 a abril de 2010 (N=187).

Variável	
Dados demográficos	
Sexo – masculino, N(%)	77 / 186 (41,4%)
Idade, média +/- DP	37,1 +/- 23,3
Cidade - Dourados, N(%)	167 / 184 (90,8%)
Dados clínicos	
Febre, N(%)	173 / 176 (98,3%)
Mialgia, N(%)	136 / 161 (84,5%)
Cefaleia, N(%)	118 / 151 (78,1%)
Vômito, N(%)	85 / 142 (59,9%)
Artralgia, N(%)	58 / 118 (49,1%)
Rash cutâneo, N(%)	56 / 115 (48,7%)
Dor retro orbitária, N(%)	48 / 115 (41,7%)
Diarreia, N(%)	45 / 124 (36,3%)
Sinais hemorrágicos	
Petéquias, N(%)	80 / 158 (50,6%)
Epistaxe, N(%)	32 / 149 (21,5%)
Gengivorragia, N(%)	33 / 153 (21,6%)
Metrorragia, N(%)	18 / 89 (20,2%)
Hemorragia digestiva, N(%)	27 / 167 (16,2%)
Hematúria, N(%)	9 / 144 (6,2%)
Sinais de alerta, N(%)	108 / 178 (60,7%)
Dor abdominal, N(%)	92 / 172 (53,5%)
Derrame cavitário, N(%)	33 / 72 (45,8%)
Desconforto respiratório, N(%)	21 / 159 (13,2%)
Choque, N(%)	19 / 167 (11,4%)
Hipotensão arterial, N(%)	17 / 161 (10,6%)
Sonolência / irritabilidade, N(%)	16 / 163 (9,8%)
Hipotensão postural, N(%)	9 / 15 (5,7%)
Vômitos persistentes, N(%)	8 / 162 (4,9%)
Hepatomegalia, N(%)	8 / 163 (4,9%)
Hipotermia, N(%)	6 / 162 (3,7%)
Cianose, N(%)	5 / 159 (3,1%)
Oligúria, N(%)	5 / 161 (3,1%)
Pulso rápido e fino, N(%)	4 / 159 (2,5%)
Extremidades frias, N(%)	3 / 159 (1,9%)
Enchimento capilar lento, N(%)	2 / 159 (1,3%)
Pressão arterial convergente, N(%)	0 / 159 (0%)
Dados laboratoriais	
Contagem de plaquetas, média +/- DP	78356,7 +/- 86118,5
Hematócrito, média +/- DP	38,1 +/- 5,3
Hemoglobina, média +/- DP	12,7 +/- 3,0
Contagem de leucócitos, média +/- DP	5.789,9 +/- 4.488,5
AST, média +/- DP	299,6 +/- 1.542,2
ALT, média +/- DP	150,0 +/- 465,5

Albumina, média +/- DP	3,3 +/-0,6
TP, média +/- DP	15,5 +/-4,7
TTPA, média +/- DP	48,2 +/- 17,9
Desfecho clínico	
Óbitos, N(%)	3 /172 (1,7%)
Internação UTI, N(%)	27 / 180 (15,0%)
Tempo de internação, média +/- DP	4,2 +/- 5,5
Tempo de internação na UTI, média +/- DP	7,7 +/- 10,7
Hemotransusão, N(%)	24 / 180 (13,3%)
Papa hemácias, N(%)	11 / 180 (6,1%)
Plaquetas, N(%)	16 / 180 (8,9%)
Plasma, N(%)	7 / 180 (3,9%)

Legenda: N (número de pacientes); DP (desvio padrão); AST (aspartato aminotransferase); ALT (alanina aminotransferase); TP (tempo de protrombina); TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado); UTI (unidade de terapia intensiva).

Tabela 2 – Concordância entre as classificações tradicional e revisada da OMS dos pacientes com suspeita de dengue internados no HU/UFGD no período de setembro de 2009 a abril de 2010 (N=187).

	DSSA	DCSA / DG	TOTAL
DC	45 (30%)	105 (70%)	150
FHD / CHD	0 (0%)	31 (100%)	31
TOTAL	45	136	181

Legenda: DC (dengue clássica); FHD (febre hemorrágica da dengue); CHD (choque hemorrágico da dengue); DSSA (dengue sem sinais de alerta); DCSA (dengue com sinais de alerta); DG (dengue grave).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com suspeita de dengue internados no HU/UFGD no período de setembro de 2009 a abril de 2010 segundo a classificação tradicional da OMS (1997) versus a necessidade de internação na UTI.

ANTIGA	ENFERMARIA	UTI	TOTAL
DC	132 (91,7%)	12(8,3%)	144
FHD	14 (51,8%)	13 (48,1%)	27
CHD	3 (75%)	1 (25%)	4
TOTAL	149 (85,1%)	26 (14,8%)	175

Legenda: DC (dengue clássica); FHD (febre hemorrágica da dengue); CHD (choque hemorrágico da dengue); UTI (unidade de terapia intensiva).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com suspeita de dengue internados no HU/UFGD no período de setembro de 2009 a abril de 2010 segundo a classificação revisada da OMS (2008) versus a necessidade de internação na UTI.

ATUAL	ENFERMARIA	UTI	TOTAL
DSSA	42 (97,7%)	1 (2,3%)	43
DCSA	91 (87,5%)	13 (12,5%)	104
DG	16 (57,1%)	12 (42,8%)	28
TOTAL	149 (85,1%)	26 (14,8%)	175

Legenda: DSSA (dengue sem sinais de alerta); DCSA (dengue com sinais de alerta); DG (dengue grave); UTI (unidade de terapia intensiva).

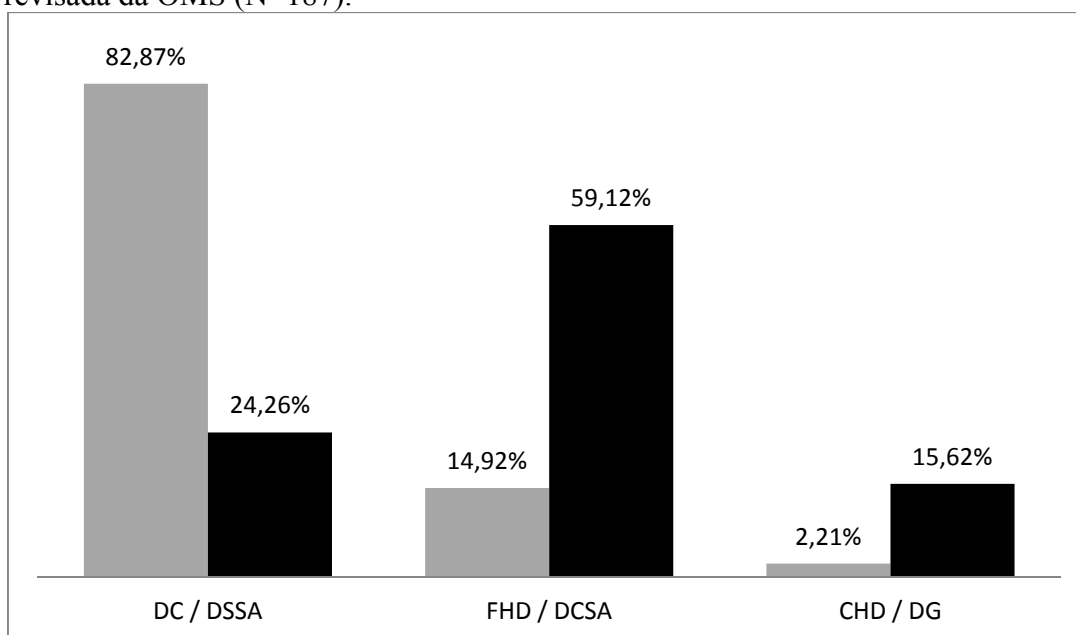
Tabela 5 - Demonstração do desfecho clínico, dos dados demográficos e clínicos dos pacientes com suspeitas de dengue internados no HU/UFGD no período de setembro de 2009 a abril de 2010 com relação a necessidade de internação na UTI (N=187).

Variável	Pacientes com internação na UTI	Pacientes que não internaram na UTI	Valor de p
Dados demográficos			
Sexo – masculino, N(%)	12/27 (44,4%)	92/104 (60,1%)	0,1281
Dados clínicos			
Febre, N(%)	24/24 (100%)	143/146 (97,9%)	0,4786
Cefaleia, N(%)	14/19 (73,7%)	99/127 (77,95%)	0,6782
Mialgia, N(%)	11/16 (68,7%)	120/140 (85,7%)	0,0797
Artralgia, N(%)	3/10 (30,0%)	52/104 (50,0%)	0,2267
Dor retro-orbitária, N(%)	1/8 (11,1%)	46/102 (45,1%)	0,0479
Rash cutâneo, N(%)	5/13 (38,5%)	49/98 (49,0%)	0,4756
Vômito, N(%)	15/18 (83,3%)	66/118 (55,9%)	0,0274
Diarreia, N(%)	8/17 (47,1%)	36/103 (35,0%)	0,3372
Epistaxe, N(%)	4/21 (19,0%)	15/122 (20,5%)	0,8792
Petéquias, N(%)	10/23 (43,5%)	68/130 (52,3%)	0,4349
Gengivorragia, N(%)	3/23 (13,0%)	30/125 (24,0%)	0,2460
Metrorragia, N(%)	1/16 (5,9%)	8/68 (11,8%)	0,4808
Hematúria, N(%)	2/22 (9,1%)	7/117 (6,0%)	0,5868
Sinais de alerta, N(%)	24/26 (92,3%)	82/146 (56,1%)	0,0005
Dor abdominal, N(%)	17/23 (73,9%)	74/143 (51,7%)	0,0474
Vômitos incoercíveis, N(%)	2/19 (10,5%)	5/137 (3,5%)	0,1748
Hipotensão postural, N(%)	4/17 (23,5%)	5/135 (3,7%)	0,0011
Hepatomegalia, N(%)	1/19 (5,3%)	2/138 (4,4%)	0,8562
Hemorragia digestiva, N(%)	10/22 (45,5%)	17/139 (12,2%)	0,0001
Sonolência, N(%)	8/21 (38,1%)	8/137 (5,8%)	<0,0001
Oligúria, N(%)	2/19 (10,5%)	3/137 (2,2%)	0,0532
Hipotermia, N(%)	5/20 (25,0%)	1/137 (0,7%)	<0,0001
Desconforto respiratório, N(%)	8/18 (44,4%)	12/136 (8,8%)	<0,0001
Choque, N(%)	8/23 (34,8%)	10/140 (7,1%)	<0,0001
Hipotensão arterial, N(%)	7/22 (31,8%)	9/135 (6,7%)	0,0003
Pressão arterial convergente, N(%)	0/21 (0%)	0/134 (0%)	
Extremidades frias, N(%)	3/21 (14,3%)	0/134 (0%)	<0,0001
Cianose, N(%)	3/21 (14,3%)	2/134 (1,5%)	0,0020
Pulso rápido e fino, N(%)	4/21 (19,0%)	0/134 (0%)	<0,0001
Enchimento capilar lento, N(%)	2/21 (9,5%)	00/134 (0%)	0,0003
Derrame cavitário, N(%)	13/20 (65,0%)	19/47 (40,4%)	0,0674
Derrame pleural, N(%)	7/16 (43,7%)	7/32 (21,9%)	0,1160
Ascite, N(%)	8/18 (44,4%)	15/32 (46,9%)	0,8685
Desfecho clínico			
Óbito, N(%)	3/22 (13,6%)	0/148 (0%)	<0,0001
Hemotransusão, N(%)	15/23 (65,2%)	8/153 (5,23%)	<0,0001
Hemotransusão – papa	9/23 (39,1%)	2/153 (1,2%)	<0,0001

hemácias, N(%)			
Hemotransfusão – plaquetas, N(%)	10/23 (43,5%)	6/153 (3,9%)	<0,0001
Hemotransfusão – plasma, N(%)	6/23 (26,1%)	0/153 (0%)	<0,0001

Legenda: N (número de pacientes); UTI (unidade de terapia intensiva).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes com suspeitas de dengue internado no HU/UFGD no período de setembro de 2009 a abril de 2010 de acordo com as classificações tradicional e revisada da OMS (N=187).



Legenda: DC (dengue clássica); FHD (febre hemorrágica da dengue); CHD (choque hemorrágico da dengue); DSSA (dengue sem sinais de alerta); DCSA (dengue com sinais de alerta); DG (dengue grave).

5.2. Normas da revista científica

Brazilian Journal of Infectious Diseases

Instructions for Authors

Submission

The authors should submit their articles via website (www.sgponline.com.br/bjid).

Journal Sections

Manuscripts may be submitted within designated categories of communication, including:

- Original basic or clinical investigation (original papers);
- Brief reports of new methods or observations (brief communications);
- State-of-the-art presentations or reviews (review or mini review papers);
- Case presentation and discussion (case reports);
- Clinical infectious diseases images;
- Letters to the editor concerning previous publications;
- Editor's corner, containing ideas, hypotheses and comments (Editorial).

Original

Papers

It is the most important section of the Journal. Original articles present new data about researches, issues and matters in the field of infectious diseases. These articles should conform strictly to the rules of publication, containing the following sections: abstract, objective or hypothesis, experimental design and methods used (statistical data), essential features of any interventions, main outcome measures, main results of the study, discussion and conclusion. An Original Paper should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- A running title with no more than 60 characters and spaces;
- The text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References);
- No more than 50 references;
- Number of authors should not exceed 10;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be an original paper.

Brief Communications

- An abstract of no more than 200 words;
- No more than 4 keywords;
- A running title with no more than 60 characters and spaces;
- Text should not exceed 12 double-spaced typed pages of 23 lines each;
- A maximum of 2 figures or tables (or one of each);
- No more than 20 references;
- The text should not be divided into separate sections;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a brief communication;
- Number of authors should not exceed 5.

Review Article

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- A running title with no more than 60 characters and spaces;
- No more than 80 references;
- The text may be divided into sections with appropriate titles and subtitles;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a review or mini review article.

Case Reports

Reports of clinical cases must contain a brief introduction about the nature of the case diagnosis, whose focus is the importance of the subject. The case has to be described with data and reports of examinations, treatment and prognosis of the case, discussion about the importance of the findings and presentation of the case in relation to literature. A case report should have a special interest to the clinical research community or it has to be a rare case; or to present a new diagnostic method; or new or modified treatment. A case report article should contain:

- An abstract of no more than 150 words;
- No more than 4 keywords;
- A running title with no more than 60 characters and spaces;
- No more than 20 references;
- The text may be divided into sections: brief introduction with a review of literature; case reports; and conclusion;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a case report article.

Clinical Infectious Diseases Images

- In one double-spaced electronic document, title (no more than eight words in the title; no more than five authors may be listed, including name, highest academic degree, address, e-mail address, telephone and fax number of each author);
- There is no abstract;
- The text should be uniform and contain no more than 300 words;
- It could present a minimum of references (no more than 4);
- Number of authors should not exceed 3.

Letters to the Editor

Letters may be written in response to previous content published in The Brazilian Journal of Infectious Diseases or on any topic of general interest or concern. In the first case, the letter must emphasize the main message of the author of the article, focusing the contribution of that scientific article in the medical practice, drawing attention to the reference and impact it had on the community. The Letter to the Editor should contain:

- In one double-spaced electronic document, title and the text with no more than 23 line pages;
- It could contain references, but no more than 5;
- Number of authors should not exceed 5.

Editorial

The editorial containing the authors' ideas, hypotheses, points of views and comments about a relevant subject. This section is also used to publish tributes or notices of congress and seminars. It should contain:

- In one double-spaced electronic document, title, no more than 3 authors and their affiliations, and the text with no more than 2 double-spaced pages with 23 line pages;
- Number of authors should not exceed 3.

Manuscript Formats

Cover Letter

For all manuscripts, authors must indicate in a cover letter:

- Title of article;
- Name(s) of all author(s);
- Address, telephone number, fax, and e-mail of the corresponding author;
- A statement signed by the corresponding author confirming that the manuscript content represents the views of the coauthors, that neither the corresponding author nor the coauthors have submitted duplicate or overlapping manuscripts elsewhere, and that the items indicated as personal communications in the text are supported by the referenced person;
- The registration number of all randomized controlled trials and clinical trials, in accordance with the International Committee of Medical Journal Editors;
- In the same case, the corresponding author has to send a statement indicating that written informed consent was obtained from all participants;
- All original articles should indicate the number of the Ethics Committee approval. If the article does not require an approval from the Ethics Committee, the author should write it separately in the article;
- Animal experimentation should be carried out according to institutional guidelines for experimental use of animals;
- The authors should obtain written permission to reproduce figures and tables from other sources;
- If the study was supported by any institution, it has to be indicated in the cover letter.

The cover letter should be in one double-spaced electronic document, title (no more than eight words in the title); no more than five authors may be listed, including name, highest academic degree, address, email address, telephone and fax number of each author; the text should contain no more than 300 words. Supplements to the BJID include articles under a unifying theme, such as those summarizing presentations of symposia or focusing on a specific pathogenic process or antimicrobial agent. These will be added to the regular bi-monthly publication as appropriate, and will be peer reviewed in the same manner as submitted manuscripts.

For each manuscript a registration number will be assigned and the author notified that the manuscript is complete and adequate to start the review process.

Format of Articles and Letters

Contributions should be double-spaced and written in English or Portuguese (see item Translation). All manuscripts are to be typed double-spaced, including text, tables, references

and legends; the character should be Time New Roman for all text, including figures, graphics and tables, or Symbol for Greek character; size 12 should be used in all manuscript. All pages are to be numbered, with the order of presentation as follows: title page, abstract, text, acknowledgements, references, tables, figure legends and figures. The manuscripts have to be saved in Word document and the figures should be saved in CorelDraw, JPG or TIF document with high resolution - minimum of 300 dpi.

Titles and Subtitles

- Titles should be in bold;
- Subtitles should be in underscore;
- Titles should not have abbreviations or acronyms;
- Titles should not exceed two printed lines;
- Do not exceed 80 characters (inc. spaces).

Author Affiliations

- Complete name of the authors (do not abbreviate);
- Affiliations of all authors, including highest degree and institution(s);
- Name, mailing addresses, phone and fax number, e-mail, state, city and country of the corresponding author;
- Acknowledgment of research grants and fellowships (agency and grant number).

Head Running

- All manuscripts, except Clinical Infectious Diseases Images, Letters and Editorials have to indicate a running title;
- Do not exceed 60 characters (inc. spaces);
- Insert the head running at the top of the page.

Key Words

- Consider the manuscript formats to verify the number of keywords;
- Use capital letter for the first word, the other should be in regular form.

Abstract

- The abstract should briefly contain the objective, data, methods, results and discussion of the study or presentation to ensure the reader's understanding of the manuscript;
- Do not use abbreviations in abstract;
- Do not use references in abstract;
- Consider the manuscript formats to verify the number of words.

Introduction

- In the text of Introduction the authors have to reveal the aim of the study, the purpose of the research, and the basic literature about the subject.

Material and Methods

- This section should be subdivided by short underscore headings referring to methods used;
- This section cannot contain figures or tables;

- The material and methods used must be carefully described to allow the study repetition and to determine if the results were possible and correct;
- Papers with statistical testing should state the name of the test, the name for each analysis, the comparisons of interest, a justification of that test, the alpha level for all tests, whether the tests were over two-tailed, and the actual p-value for each test;
- Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include then for each data set, a clearly labeled measure of centre (such as the mean or median), and a clearly labeled measure of variability (such as the standard deviation or range).

Results

- The data of the results should be described concisely;
- Tables, graphics and figures have to be inserted in this section;
- The data presented in this section have to be oriented by universal units;
- Tables should be clear enough to the authors do not need the text to understand them;
- Tables should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Tables have to be a short one-line title in bold;
- Tables have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the table;
- More information about the table should be below the symbols and abbreviations;
- If the table is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

Figures/Graphics

- Figure legend should be listed one after the other, as a part of the text document, separate from the figure files, with a short one-line title in bold.
- Figures should be submitted in paper or in CDR, TIF, JPG file (300 dpi) or presented in glossy photographs or as highquality laser prints on bond paper;
- Figures should be clear enough that the authors do not need the text to understand them;
- Figures should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Figures have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the figure, as well as any other informations about the figures;
- If the figure is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

Discussion

- The discussion presents the results comparing and evaluating them to literature and the existing knowledge. References to other studies should appear in the Discussion to compare the data obtained in the methods and results of the paper.

Conclusion

- In this section the authors confirm or not their interpretation presented in Discussion with the existing literature. In this section the authors recommend if it is important to have more data, if the study is a innovative point of view of a subject, or if the study confirms the knowledge about the subject.

Acknowledgments

- Authors can thank anyone who helped them do the work or study.

Financial Support

- The authors must indicate in the cover letter if the study was supported by institutions.

Footnotes

- Footnotes should be numbered consecutively and must appear superscripted and in Arabic number in the text; and their information has to be informed at the bottom of the page they appeared.

Abbreviations and symbols

- All abbreviations have to be explained in the text, figure and table legends when they first appear;
- Include the abbreviation in parenthesis after they first appearance.
- Do not abbreviate units [(5 mL, not 5 milliliters (mL))];
- Do not abbreviate institutions;
- Abbreviations must follow the format of the National Library of Medicine (USA) as in Index Medicus.

Units

- Follow the use of the The Système International (SI) (<http://physics.nist.gov/cuu/Units>).

References

- They should go in the final part of the article, according to the quotation order in the text, in which should appear the Arabic numerals superscripted. Please quote all the authors in works with until six authors; after six authors, quote the first three followed by the expression et al. Reference Manager or Endnote programs are strongly recommended for use adopting the "Vancouver" style.

Examples for reference citation are presented below. Authors should consult NLM's Citing Medicine for additional information on the reference formats.

Article

Smith JC, Charles RS. *Microbes and water filters. Journal of Water Purification* 1996; 20:165-70.

Chang ML, Yang CW, Chen JC et al. *Disproportional exaggerated aspartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis. World J Gastroenterol* 2005; 11:5553-6.

Book

Taylor DM, Personnet J. *Epidemiology and natural history of Helicobacter pylori infection. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin J eds. Infections of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1994.*

Book

Polak JM, Van Noorden S. *An introduction to immunochemistry: current techniques and problems. Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.*

Abstract

Blatt SP, Butzin CA, Lucey DR, Melcher GP, Hendrix CR. Anergy status and CD4 CD29 memory T-cells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam). Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

SCOPE AND POLICY

The aim of The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) is to be relevant in the broadest sense to all aspects of Infectious Diseases and its fields. The manuscripts submitted to BJID should develop new concepts or experimental approaches; they have to describe new principles or improvement of an existing method and their results; they have to bring new data about a subject which will be important to physicians; so they could not be a single presentation of known data.

TRANSLATION

The Brazilian Journal of Infectious Diseases was established to provide the Brazilian scientific community with a vehicle for publishing and widely distributing our research. To attain this goal and to make access to publication easier for our contributors, it was decided before we printed the first issue that the BJID would accept papers written in Portuguese, even though the Journal is published in English. During the first two years, the BJID absorbed the financial cost of translating papers submitted in Portuguese into English. Due to the escalating cost of translation, and in order to balance our finances and ensure continued publication, the editorial board recently decided that the Journal can no longer bear the financial burden for translation. We will continue to accept papers written in Portuguese, but translation costs will have to be paid by the authors. After the review process, when the authors are notified that a manuscript is accepted, authors will be asked to arrange for the translation, or if it is done by the BJID, the cost for translation will be billed along with instructions for payment. The BJID will continue to publish papers submitted in English at no additional cost.

PUBLICATION ETHICS

- All the listed authors have to agree on all contents (authors must sign the agreement upon receiving it with the article galley proof) and they are responsible for all informations included in the text.
- The corresponding author is responsible for all communications between the journal and all coauthors, before and after publication.
- The corresponding author has to make a statement confirming that the content of the manuscript represents the views of the coauthors, that neither the corresponding author nor the coauthors have submitted duplicate or overlapping manuscripts elsewhere, and that the items indicated as personal communications in the text are supported by the referenced person.
- Any changes to the author list after submission, such as a change in the order of the authors, or the deletion or addition of authors, needs to be approved by a signed letter from every author.
- The editors of BJID may seek advice about submitted papers not only from technical reviewers but also on any aspect of a paper that raises concerns. These may include, for example, ethical issues or issues of data or materials access.
- The authors warrant that the manuscript is original and contains no matter which is defamatory or is otherwise unlawful or which invades individual privacy or infringes any proprietary right or any statutory copyright.

DUPLICATE PUBLICATION

All manuscripts submitted to BJID must be original and not published or submitted for publication elsewhere.

PLAGIARISM AND FABRICATION

If a case of plagiarism occurs in BJID, a determination of misconduct will lead the BJID to exclude the article from the submission process or, if the article was already published, to exclude from the publication, and the authors will be accountable for the plagiarism.

CONFIDENTIALITY

The journal editors treat the submitted manuscript and all communication with the authors as confidential between themselves and the peer-reviewers. Similarly, authors must treat communication with the journal as confidential.

PAGE CHARGES

There is no charge to publish in The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID).

REPRINTS

The Journal can provide reprints to corresponding authors.

PERMISSIONS

Copyright 2010 by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Elsevier Editora Ltda. All rights reserved. Except as authorized in the accompanying statement, no part of the BJID may be reproduced in any form or by any electronic or mechanical means, including information storage and retrieval systems, without the publisher's written permission. Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use by specific clients is granted by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Elsevier Editora Ltda. for libraries and other users. This authorization does not extend to other kinds of copying such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective works, or for resale.

COPYRIGHT

The authors grant and assign the entire copyright to the BJID and Elsevier Editora Ltda. for its exclusive use. The copyright consists of any and all rights of whatever kind or nature protected by the copyright laws of Brazil and of all foreign countries, in all languages and forms of communication, and the BJID and Elsevier Editora Ltda. shall be the sole proprietors thereof. The author(s) agree(s) to indemnify and hold the BJID and Elsevier Editora Ltda. harmless against any claim to the contrary.

PEER REVIEW

The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) is a peer-review Journal, so all papers (except Letters to the Editor) are evaluated by this system. If the paper follows the scope of the Journal, it will be sent to 2 or 3 independent reviewers, selected by the editors (2 from the editorial board and 1 any other expertise). Authors may suggest appropriate consultants for review of the manuscript, but these suggestions may not be followed.

Timing

The review process will ordinarily require two months.

1.2.Cópia do parecer do comitê de ética e pesquisa

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD-MS

PROJETO DE PESQUISA

Título: Fatores de Risco para Dengue Grave

Pesquisador: JULIO HENRIQUE ROSA CRODA

Versão: 1

Instituição: Fundação Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD-MS

CAAE: 01304112.9.0000.5160

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 12393

Data da Relatoria: 20/04/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto está escrito de acordo com as normas do CEP e baseado em bibliografia pertinente e atual. Mostra preocupações acerca da Dengue, incluindo os seus quatro sorotipos, que tem prevalência acentuada no Estado do Mato Grosso do Sul, sobretudo na região Sul. A partir de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais coletados por meio de prontuários de pacientes internados no Hospital Universitário (HU) da UFGD durante a epidemia de dengue ocorrida no verão de 2010/2011, pretende-se identificar os principais fatores de risco e criar um perfil dos pacientes com a doença.

Objetivo da Pesquisa:

Traçar um perfil dos pacientes com Dengue, internados no HU da UFGD e verificar os principais fatores de risco relacionados aos casos graves de dengue. Baseado no prognóstico desses pacientes, objetiva-se também a discussão das vantagens da atual classificação clínica da Dengue pela OMS em relação à classificação anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa será realizada somente com os dados de prontuários dos pacientes, não identificando-os no trabalho e tampouco haverá contato com os mesmos, dessa forma não apresenta riscos diretos. Os benefícios estão relacionados com a avaliação dos principais fatores de risco para Dengue grave que permitirão traçar um perfil dos pacientes com Dengue na região Sul do MS. Tendo em vista o amplo espectro de doença causada pelo vírus da Dengue e a forma grave hemorrágica ainda não apresentar patogênese totalmente elucidada, os dados desta pesquisa poderão fortalecer o estudo da mesma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância para o Estado de Mato Grosso do Sul, principalmente para a região Sul, acometida de epidemia da Doença. Trata-se de um estudo transversal, que envolverá dados de pacientes internados no HU da UFGD com diagnósticos confirmados de Dengue e, através de seus dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais poderão aprofundar o conhecimento da mesma e dessa forma otimizar uma terapia adequada, diminuindo a taxa de letalidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com as normas do CEP.

Recomendações:

Definir o tamanho da amostra (190 ou 191 pacientes). No desenho, resumo e metodologia proposta consta 191 pacientes. Por outro lado, no tamanho da amostra, número de indivíduos consta 190 pacientes. Definir a data de internação (verão de 2009/2010 ou 2010/2011). No desenho, resumo, metodologia proposta consta 2010/2011. E na justificativa de dispensa do TCLE - 2009/2010. Recomenda-se também que o objetivo secundário (... discutir as vantagens da atual classificação clínica da dengue pela OMS em relação a antiga com relação ao prognóstico dos pacientes) seja realizado somente se o número de pacientes aptos à pesquisa for relevante.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequar o cronograma para o início de coleta de dados em ABRIL/2012.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Observar o parecer.

DOURADOS, 13 de Abril de 2012

Assinado por:

Rosilda Mara Mussury Franco Silva