



Guia Prático de Atualização

Departamento Científico de Infectologia (2016-2018)
 Departamento Científico de Emergência (2016-2018)
 Departamento Científico de Terapia Intensiva (2016-2018)

Dengue

Departamento Científico de Infectologia

Presidente: Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi

Secretária: Analíria Moraes Pimentel

Conselho Científico: Aroldo Prohmann de Carvalho, Jaqueline Dario Capobiango, Leda Lucia Moraes Ferreira, Maria Ângela Wanderley Rocha, Robério Dias Leite, Sílvia Regina Marques

Departamento Científico de Emergência

Presidente: Hany Simon Junior

Secretário: Sulim Abramovici

Conselho Científico: Carlos Frederico Oldenburg Neto, Katia Telles Nogueira, Sérgio Luís Amantéa, Milena de Paulis, Marcelo Conrado dos Reis, Amélia Gorete Afonso da Costa Reis

Departamento Científico de Terapia Intensiva

Presidente: Werther Brunow De Carvalho

Secretário: Ricardo Maria Nobre Othon Sidou

Conselho Científico: Lara De Araújo Torreão, Norma Suely Oliveira, Michelle Luiza Cortez Gonin, Helena Muller, Marcelo Barciela Brandão

Introdução

A dengue é considerada a virose urbana mais difundida no mundo, estimando-se em aproximadamente 3,6 bilhões o número de pessoas que vivem em países endêmicos, com quase 100 milhões de casos de dengue relatados e 9000 mortes anualmente¹. No Brasil, a doença vem sendo particularmente associada a morbidade e mortalidade significativas nos últimos anos, sendo atualmente o país responsável pelo maior número de casos anualmente relatados de den-

gue no mundo, com aproximadamente 80-85% da nossa população vivendo em áreas endêmicas para a doença². Nos anos de 2015 e 2016, vivenciamos as piores epidemias do país, com aproximadamente 3 milhões de casos prováveis de dengue relatados durante estes dois anos e mais de mil mortes. As morbidade e mortalidade elevadas da dengue no nosso país tornam imperativa a necessidade de revisarmos os principais aspectos desta doença.

A Dengue pode se comportar como uma sepse viral com peculiaridades distintas e únicas

que devem ser conhecidas para manejo adequado do seu tratamento. O conhecimento da fisiopatologia da Dengue permite o estadiamento de gravidade e a melhora da qualidade na condução clínica do tratamento. A gravidade é determinada pelo extravasamento de fluídos e proteínas do leito vascular para os espaços intersticiais e cavidades serosas, devido ao aumento de permeabilidade vascular generalizada, ocasionada por resposta inflamatória sistêmica generalizada ou seletiva que quando desregulada leva às formas de Choque e à Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos.

Quanto à fisiopatologia, o principal determinante de gravidade é o extravasamento de fluídos, sendo que o principal determinante de mortalidade, entretanto, são as disfunções orgânicas que estão relacionadas ao estado de hipoperfusão tecidual não identificadas. A presença de sangramento não define a gravidade da doença, pois esse fenômeno pode estar presente em todas as suas formas clínicas.

A incorporação do termo Síndrome da resposta inflamatória sistêmica e disfunção orgânica na abordagem atual pela nova classificação da OMS 2009 facilita o entendimento da fisiopatologia e a percepção de inúmeras situações, ditas sepsis-símile. Apresenta boa acurácia em relação à definição das formas mais graves e serve para orientar a conduta terapêutica inicial, aproximando o tratamento da dengue aos protocolos e rotinas já implantados na assistência médica. Além disso, incorpora conceitos atuais da fisiopatologia da dengue como SIRS, choque, seus estágios evolutivos e disfunção orgânica que podem levar a quadros como SARA (desconforto respiratório grave) e CIVD (coagulação intravascular disseminada; formas de hemorragia importantes)³.

Essa revisão de nomenclatura, substituindo a antiga classificação OMS 1996 (DF/FHD/SSD), foi útil para dar ênfase aos sinais de alarme e choque, já que a situação que coloca o paciente em risco é o choque, secundário ao extravasamento plasmático^{3,4}.

Este documento da SBP, escrito em parceria com os departamentos de Infectologia, Emergência e Terapia Intensiva tem, portanto, o objetivo de servir como ferramenta de consulta e de atualização dos pediatras brasileiros para o manejo adequado da dengue.

Etio patogênese

O vírus da dengue é um RNA vírus do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos diferentes do vírus da dengue: DENV-1, -2, -3, e -4. A infecção com um tipo de DENV promove imunidade permanente contra este tipo e imunidade fugaz, de curta duração (geralmente de meses) contra a infecção causada pelos demais tipos de DENV. Cada um dos quatro sorotipos tem variantes genéticas, existindo uma associação entre determinadas variantes genéticas dos sorotipos com maior gravidade da infecção^{5,6}. Entre essas variantes associadas à doença mais grave em infecções secundárias, destacam-se os genótipos "Asiáticos" dos DENV-2 e DENV-3^{7,8}.

A patogênese da dengue é multifatorial, resultante de interações complexas entre características do hospedeiro e do agente viral.

Estudos de soroprevalência em Cuba e na Tailândia dão suporte para o papel da infecção secundária heterotípica como fator de risco para a ocorrência de formas graves de dengue, apesar de haver relatos de casos graves⁵ associados à primo-infecção. O intervalo de tempo decorrido entre infecções também parece desempenhar papel na gravidade dos casos, tendo sido observado maior gravidade em infecções separadas por períodos maiores de 20 anos em comparação a intervalos mais curtos^{1, 6-11}.

A teoria da "facilitação por anticorpos da penetração em monócitos" (*antibody dependent enhancement, ADE*), inicialmente formulada por Halstead na década de 1970, é uma hipótese para justificar a maior gravidade da dengue em infecções secundárias ou em lactentes filhos de

mães infectadas que apresentam infecção por um tipo heterólogo no primeiro ano de vida¹². De acordo com esta teoria, os pacientes que sofrem uma segunda infecção, por um sorotipo diferente daquele responsável pela primoinfecção, apresentam risco maior de desenvolver as formas graves de dengue. Os anticorpos heterólogos pré-existentes, não neutralizantes, reconhecem o novo vírus infectante, formando complexos antígeno-anticorpo, que penetram e multiplicam-se nas células do sistema fagocítico-mononuclear paradoxalmente com maior eficiência, aumentando assim o número de células infectadas e exacerbando a infecção. Ocorre ativação dos linfócitos T e liberação de citocinas (mediadores vasoativos – IL-2, TNF α , INF γ , FAP), resultando em aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, destruição plaquetária e manifestações hemorrágicas que caracterizam as formas graves da dengue. A participação dos linfócitos T de memória ativados em uma infecção secundária com sorotipos heterólogos, além da ativação do sistema complemento, são fatores que podem contribuir para o desenvolvimento das formas graves de dengue.

Em relação às características genéticas do hospedeiro associadas à maior gravidade, destacamos a idade (mais frequente em crianças), sexo (feminino), raça (branca) e indivíduos com doenças crônicas (especialmente asma, diabetes, hemoglobinopatias)^{1,6-14}.

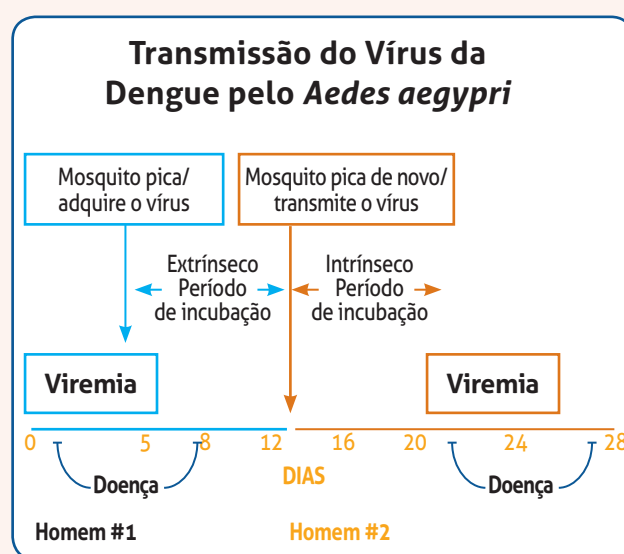
Epidemiologia

Os mosquitos do gênero *Aedes* são os responsáveis pela transmissão da dengue ao homem. O vetor artrópode primário é o *Aedes aegypti*, havendo também, em menor escala, transmissão pelo *Aedes albopictus* e pelo *Aedes polynesiensis* em algumas regiões. Na África e no sudoeste da Ásia foi descrito um ciclo silvestre de transmissão do DENV para primatas não humanos, mas sem transmissão consistente para o homem. Além da transmissão pelo vetor

artrópode, há raros relatos de transmissão em transplantes de órgãos, transfusão de sangue, e transmissão vertical, de uma mãe infectada para o feto¹⁻⁶.

Os sintomas da dengue no homem, geralmente, se iniciam 4 a 7 dias após a picada do mosquito, podendo este período de incubação (conhecido como período intrínseco de incubação) variar de 3 a 14 dias (figura 1). Para que a transmissão do DENV ocorra, o mosquito deve picar o indivíduo infectado durante a fase virêmica, que dura em geral 5 a 7 dias, iniciando-se já desde 1 a 2 dias antes do início dos sintomas. Importante salientar que esta fase virêmica ocorre também em indivíduos assintomáticos, podendo, portanto, haver transmissão do DENV ao mosquito caso seja picado. No organismo do mosquito o DENV necessita de 8 a 12 dias para iniciar o processo de replicação e poder ser transmitido a outros humanos (período extrínseco de incubação), permanecendo potencialmente infectante pelo resto de sua vida. O mosquito macho não transmite a doença, pois alimenta-se de seiva de plantas, sendo que a fêmea age predominantemente de dia^{1,6}. (Figura 1)

Figura 1: Ciclo de transmissão do vírus da dengue.



A doença é endêmica em vários países das regiões tropicais e subtropicais, ocorrendo anualmente durante a estação em que os mos-

quitos do gênero *Aedes* encontram condições ideais de se proliferar, ou seja, no período de chuvas. Epidemias podem ocorrer quando há acúmulo de mosquitos vetores, em uma população de indivíduos sem imunidade a algum dos quatro sorotipos de DENV, oferecendo assim condições propícias para a infecção de grande número de pessoas em um curto espaço de tempo¹⁻⁴.

O vetor *Aedes aegypti* havia sido erradicado do Brasil e das Américas na década de 1950, como resultado do programa de controle da febre amarela, implementado pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS). Entretanto, o término do programa fez com que a região voltasse a ser infestada pelo mosquito¹⁵. No Brasil a partir da década de 1980 as taxas de incidência da doença aumentaram de maneira consistente, sendo que no período entre 2000 e 2010 foram relatados quase 8 milhões e 500 mil casos (200.000 casos em 2000 e mais de um milhão de casos em 2010)². Neste mesmo período ocorreram 221 mil casos de dengue grave, com 3.058 mortes. Historicamente, as regiões mais afetadas do país são as regiões Sudeste e Nordeste, sendo que em anos recentes a região Centro-Oeste passou também a apresentar elevadas taxas de incidência da doença.

Observa-se claro padrão sazonal da doença, com predomínio absoluto de casos entre os meses de janeiro e junho, correspondendo ao período de chuvas e intensa umidade, facilitando a sobrevivência e proliferação do *Aedes aegypti*. Existe uma tendência de maior número de casos em mulheres do que em homens, a exemplo do observado em outros países da América Latina. Em relação aos grupos etários acometidos, o Brasil mostrava tendência, nas últimas décadas, de maior prevalência da doença, especialmente de casos graves, em adultos jovens. Entretanto, a partir de 2006 nota-se uma mudança neste padrão, com aumento no número de hospitalizações de crianças menores de 15 anos de idade^{2,16}.

A distribuição de casos de acordo com os sorotipos mostra grande diversidade, com predomínio do DENV-1 no início dos anos 2000, seguido por um período de maior prevalência do DENV-3 a partir de 2003 e do DENV-2 a partir de 2006. Nos últimos anos, até 2018, houve predomínio de circulação do sorotipo 1.

Em 2017 foram registrados 239 mil casos prováveis de dengue no país, com confirmação de 293 casos de dengue grave e 2709 casos de dengue com sinais de alarme, com 185 óbitos. Em 2018 o panorama se manteve relativamente estável, com 266 mil casos prováveis de dengue, 321 casos de dengue grave e 3616 casos de dengue com sinais de alarme e 155 óbitos. Em 2019, notamos uma tendência de aumento na circulação do vírus, com predominância do sorotipo 2, responsável por 85% das amostras submetidas a identificação nos primeiros 3 meses do ano. Até a 11ª semana (16/03/2019), foram registrados 229.064 casos prováveis de dengue no país, 173 casos confirmados de dengue grave, 2052 casos de dengue com sinais de alarme e 62 óbitos¹⁷.

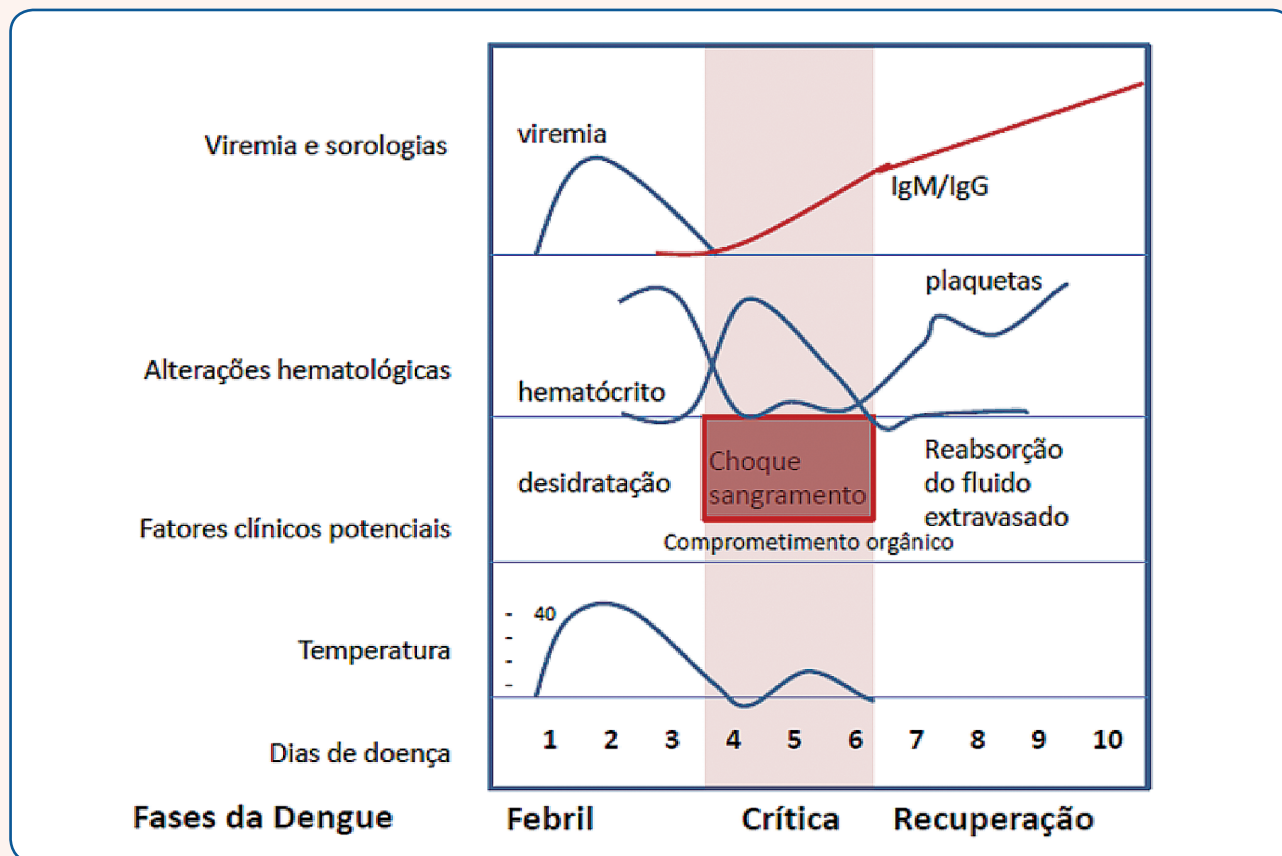
Quadro clínico

As manifestações clínicas da doença são bastante variadas, desde formas assintomáticas até formas graves da doença, podendo evoluir para o óbito^{6,16}.

O quadro da dengue clássica é caracterizado por febre alta, de início abrupto, com duração de 2 a 7 dias (fase febril), acompanhada de dor de cabeça, odinofagia, mialgia, artralguas, dores na região retro-orbital, anorexia, astenia, hiperemia conjuntival, náuseas, vômitos, rash macular ou maculopapular, e, em alguns casos, gengivorragia, epistaxe e aparecimento de petéquias pelo corpo.

Três fases clínicas são descritas: febril, crítica e de recuperação¹⁶. (Figura 2)

Figura 2: Fases clínicas da Dengue



Adaptado de Yip WCL. Dengue haemorrhagic fever: current approaches to management. *Medical Progress*, 1980, 7:13.

Fase febril

A primeira manifestação é a febre, geralmente elevada (39°C a 40°C), de início abrupto, com duração de 2 a 7 dias, acompanhada de cefaleia, adinamia, mialgia, artralhas e dores na região retro-orbital. As manifestações clínicas na criança são de uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos, como apatia ou sonolência, inapetência, vômitos e diarreia. Entre os menores de dois anos, os sintomas algícos se manifestam como choro intenso, adinamia e irritabilidade. Exantema maculopapular pode estar presente, atingindo face, tronco e membros ao mesmo tempo, que pode surgir no início da febre ou um a dois dias após a defervescência. Após a remissão do exantema, pode surgir prurido palmo-plantar.

Anorexia e manifestações gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia podem estar presentes. A diarreia está presente em percentual significativo dos casos, cursando apenas com fezes pastosas numa frequência de três a

quatro evacuações por dia, o que facilita o diagnóstico diferencial com gastroenterites de outras causas. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite. Porém a convalescência pode ser prolongada por até dois meses com astenia e depressão

Fase crítica

Esta fase pode estar presente em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves e, por esta razão, medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente.

Nesta fase, após um período inicial similar ao da dengue clássica, durante a fase de defervescência da febre, a partir de 3 a 7 dias do início dos sintomas, ocorre aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de fluidos e proteínas do leito vascular para os espaços intersticiais e cavidades serosas, com elevação do hematócrito.

A) Dengue com sinais de alarme

Sinais de alarme para a possibilidade de evolução para as formas graves ocorrem no final da fase febril e incluem a presença de vômitos persistentes, dor abdominal intensa, sangramento em mucosas, dificuldade respiratória, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal, alterações do nível de consciência (sonolência / irritabilidade), acompanhados de queda rápida das plaquetas e aumento do hematócrito (hemoconcentração)¹⁶.

Nas crianças pequenas, os sinais de alarme podem não ser tão evidentes levando a maior risco de gravidade. A maioria dos sinais de alarme ocorre devido ao aumento da permeabilidade vascular (Quadro 1).

Quadro.1 - Sinais de Alarme

- Dor abdominal intensa e contínua (referida ou à palpação)
- Vômitos persistentes
- Hipotensão postural
- Sonolência e/ou irritabilidade
- Hepatomegalia dolorosa
- Hemorragias (mucosa, hematêmese e/ou melena)
- Queda abrupta das plaquetas
- Diminuição da diurese
- Aumento repentino do hematócrito
- Desconforto respiratório
- Sinal clínico de acúmulo de fluído (ascite, derrame pleural, pericárdico)

Os pacientes devem ser orientados a procurarem atendimento médico imediato caso apresentem sinais de alarme.

B) Dengue grave

A dengue grave caracteriza-se pela presença de extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos com consequente desconforto respiratório, sangramento grave ou

sinais de disfunção orgânica comprometendo o sistema nervoso central (SNC), coração, pulmões, rins e o fígado. Pode-se observar a presença de derrame pleural e ascite. O extravasamento plasmático provoca também hipoalbuminemia e aumento do hematócrito, cuja magnitude tem relação com a gravidade do quadro.

Em crianças, as formas graves geralmente surgem por volta do 3º dia da doença, acompanhadas ou não da defervescência.

Na dengue grave podemos observar quadros de¹⁶:

B.1) Choque

Tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença. Geralmente é precedido pelos sinais de alarme. O período de extravasamento plasmático e choque, que pode ser compensado ou não, no geral, tem duração de cerca de 24 a 48 horas, devendo ser monitorado e tratado de acordo com a evolução. As mortes geralmente ocorrem neste momento, sendo, portanto, de fundamental importância o tratamento oportuno e adequado para o prognóstico destes casos. O prolongamento do choque pode levar a hipoperfusão e comprometimento progressivo dos órgãos, acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada, com queda do hematócrito e agravamento do quadro de choque. São também observadas alterações cardíacas (com miocardite, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico) e desconforto respiratório (Síndrome da angústia respiratória)¹⁶.

B.2) Hemorragia grave

Casos de hemorragias graves, como por exemplo no aparelho digestivo, também caracterizam as formas de dengue grave. Estes casos não se associam necessariamente à presença de plaquetopenia.

B.3) Disfunção orgânica

O comprometimento grave de órgãos, como o fígado (alguns pacientes podem apresentar comprometimento grave da função hepática e elevação significativa das transaminases em

até 10 vezes), coração (miocardites, com elevação das enzimas cardíacas e alterações no ritmo cardíaco), SNC (meningites, encefalites, polirradiculoneurites e outras alterações neurológicas, descritas tanto na fase febril como na fase de recuperação) e rins (insuficiência renal, em geral associada à pior prognóstico) pode ocorrer independentemente da presença de extravasamento plasmático ou choque.

Fase de recuperação

Os doentes que passaram pela fase crítica, apresentam reabsorção do líquido extravasado para interstício e terceiro espaço e apresentam melhora clínica gradativa. Durante a fase de recuperação da dengue, geralmente entre o 6º e 8º dias da doença, podem ocorrer sinais de complicação infecciosa bacteriana, como pneumonia ou sepse, cujo quadro, às vezes, se superpõe ao quadro da dengue. Alguns pacientes desenvolvem bradicardia sem repercussão hemodinâmica, desaparecendo no final da convalescência.

Classificação de dengue

O novo sistema de classificação, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e adotada pelo Ministério da Saúde, propõe o agrupamento dos casos em duas categorias, tendo como base a gravidade da doença: DENGUE COM OU SEM SINAIS DE ALARME E DENGUE GRAVE (Figura 3). Essa nova denominação se mostrou mais sensível para captar os casos graves e com isso contribuir para melhorar o diagnóstico, estadiamento/manejo dos pacientes, possível redução da letalidade por dengue e maior aproximação entre vigilância epidemiológica e assistência. O Ministério da Saúde propõe uma abordagem clínico-evolutiva, classificando os pacientes em grupos: A (Dengue sem sinais de alarme, sem condição especial, sem risco social e sem comorbidades), B (Dengue sem sinais de alarme, com condição especial, ou com risco social e com comorbidades), C (Sinais de alarme presente e sinais de gravidade ausentes) e D (Dengue grave) (Figura 3).

De acordo com a nova classificação há mudanças também na definição de casos e a inclusão de uma definição específica para crianças¹⁶.

Serão considerados **casos suspeitos de dengue**:

Quaisquer pessoas que vivam ou tenham viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*, que apresenta febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náusea, vômitos, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro orbitária, petéquias, prova do laço positiva ou leucopenia.

Também deve ser considerado caso suspeito toda criança proveniente ou residente em área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, usualmente entre 2 a 7 dias, e sem foco de infecção aparente.

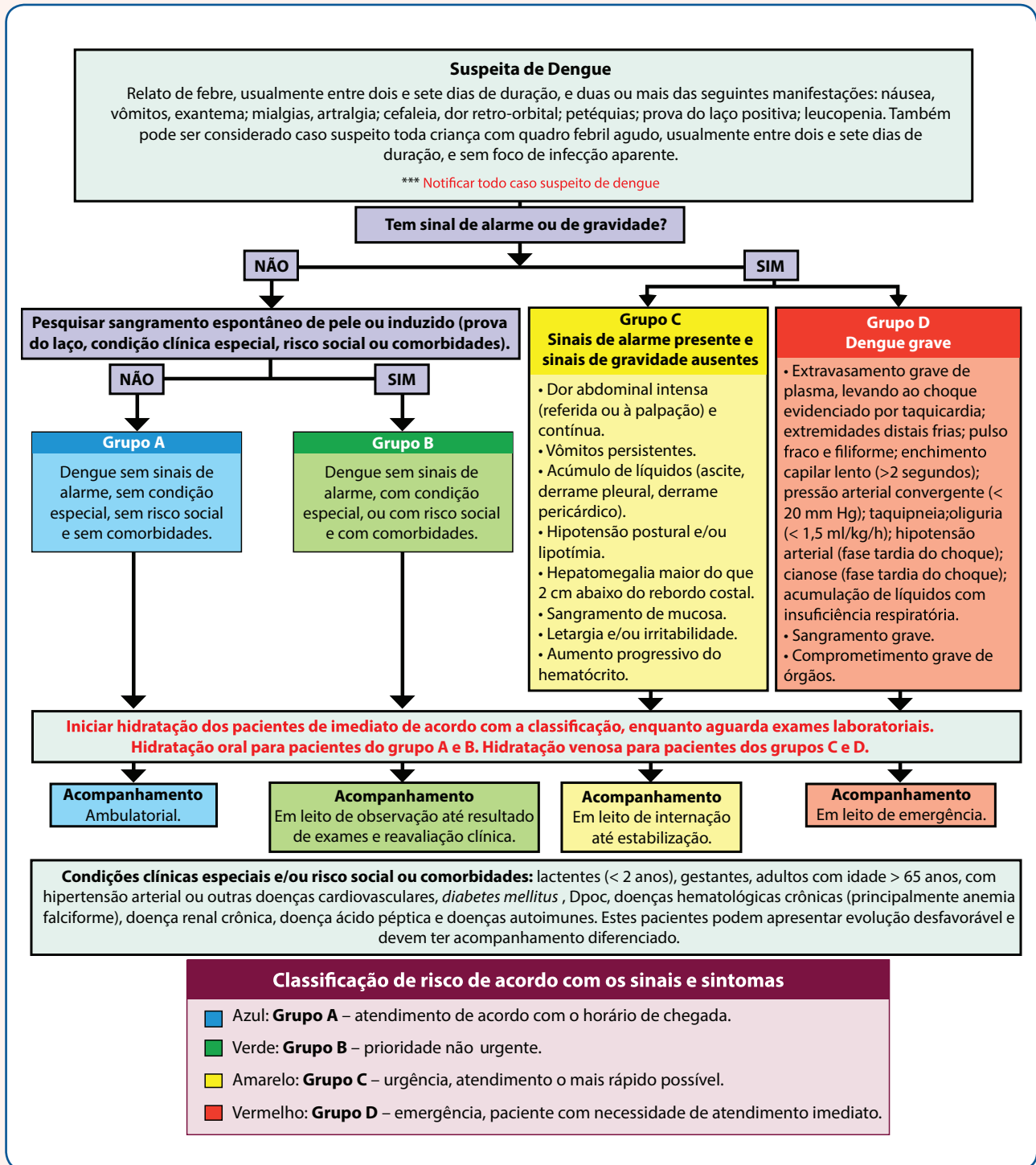
Todo caso suspeito de dengue deve ser notificado à Vigilância Epidemiológica e quando apresenta a forma grave, a notificação deve ser imediata.

A prova do laço, que avalia a fragilidade capilar, pode ser positiva tanto nos pacientes com dengue clássica como nos casos graves, e deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de dengue (Quadro 2).

Quadro 2 - Prova do Laço

- Desenhar um quadrado de 2,5 cm de lado no antebraço do paciente,
- Verificar a pressão arterial (sentado ou deitado),
- Calcular o valor médio (pressão arterial sistólica + pressão arterial diastólica / 2),
- Insuflar o manguito até o valor médio e aguardar 5 minutos (em crianças, 3 minutos),
- Contar o número de petéquias dentro da marcação feita,
- Considerar positiva a prova quando houver 20 ou mais petéquias em adultos e 10 ou mais em crianças

Figura 3: Fluxograma para classificação de risco de dengue



Adaptado de ref. 16

Caso suspeito de dengue com sinais de alarme:

É todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme:

- Dor abdominal intensa e contínua, ou dor a palpação do abdomen
- Vômitos persistentes,

- Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico),
- Sangramento de mucosas,
- Letargia ou irritabilidade, hipotensão postural (lipotímia),
- Hepatomegalia maior do que 2 cm,
- Aumento progressivo do hematócrito.

Caso suspeito de dengue grave:

Será todo caso de dengue que apresente um ou mais dos seguintes eventos:

1. Extravasamento plasmático grave levando a
 - Choque: evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente ≤ 20 mm Hg; hipotensão arterial em fase tardia.
 - Acúmulo de fluido com desconforto respiratório
2. Sangramento grave
 - segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central)
3. Envolvimento grave de órgãos
 - Fígado: AST ou ALT > 1000
 - SNC: alteração da consciência
 - Coração (miocardite) e outros órgãos

Diagnóstico diferencial

A dengue tem amplo espectro clínico, mas as principais doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial, além das outras arboviroses em circulação (Zika, Chikungunya, oropuche, febre amarela, etc.) são: influenza, sarampo, rubéola, mononucleose, escarlatina e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas. Nos casos de dengue grave deve-se também fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças como: meningococemia, leptospirose, febre amarela, malária, hepatite infecciosa, assim como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos¹⁵⁻¹⁷.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da dengue tem como principais objetivos a confirmação dos

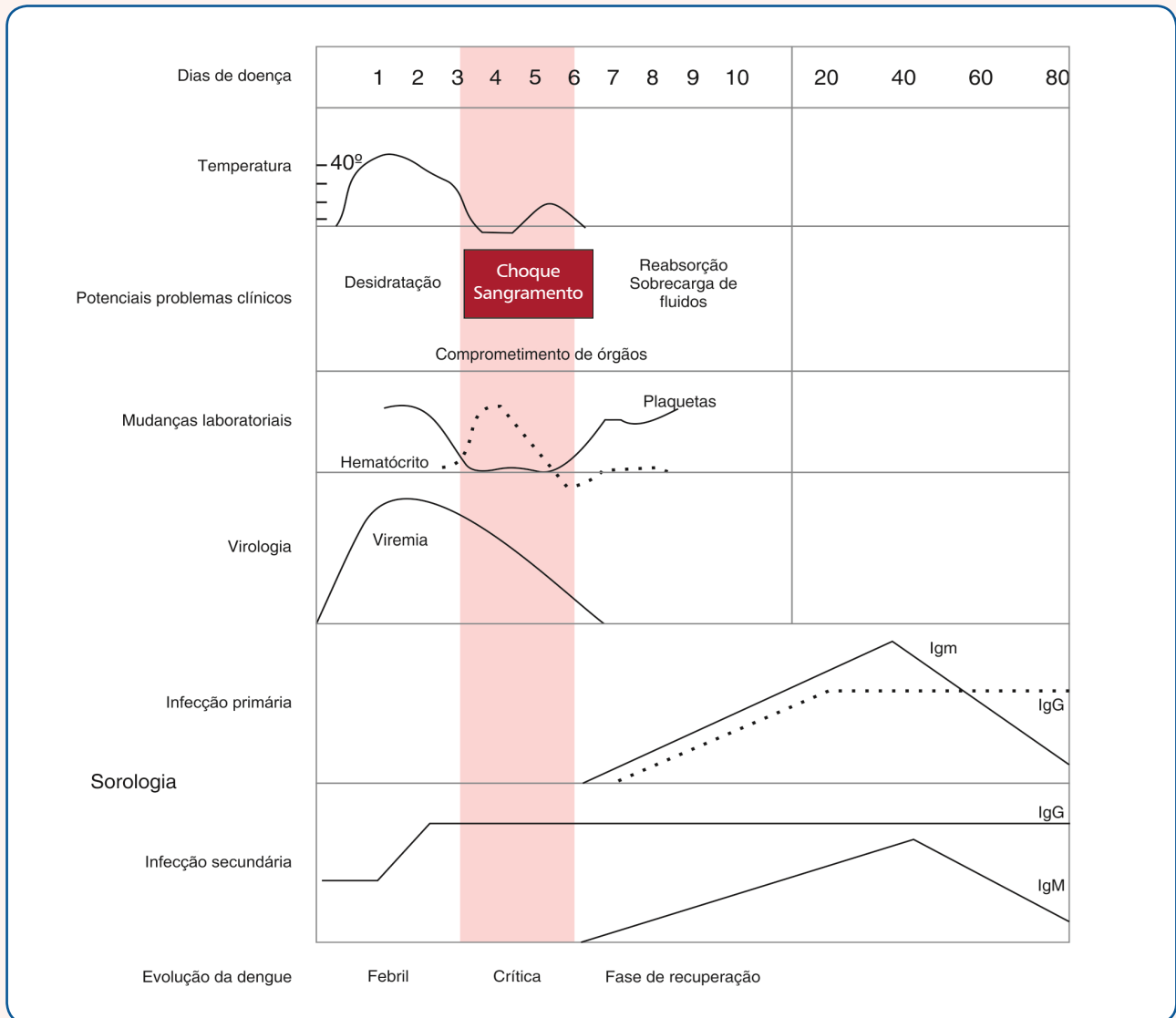
casos com suspeita clínica e propiciar informação epidemiológica adequada às autoridades sanitárias. Importante destacar que o manejo clínico não depende do diagnóstico laboratorial, sendo sua realização reservada a situações específicas. Os métodos utilizados para o diagnóstico laboratorial da dengue incluem a detecção do vírus ou/e de algum dos seus componentes (antígeno de dengue, genoma viral) ou provas sorológicas (pesquisa de anticorpos da classe IgM e IgG)^{1,6,16-18}. O desenvolvimento recente de testes rápidos (*point of care*), uma vez que demonstrem sensibilidade e especificidade adequadas em locais de alta endemicidade trará grande benefício para o manejo da doença¹⁹.

Após o início dos sintomas, durante a fase aguda febril, o diagnóstico pode ser feito por isolamento do vírus, detecção de RNA do DENV por reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) ou detecção do antígeno da proteína 1 não estrutural (NS-1) do DENV por ensaio imunoenzimático. A detecção da antigenemia NS-1 é ferramenta útil para o diagnóstico em pacientes que se encontram nos três primeiros dias do início dos sintomas; seu desempenho é equivalente ao do RT-PCR, porém, não permite a identificação do sorotipo; atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza *kits* para o uso em amostras de unidades-sentinela de monitoramento do vírus da dengue¹⁷.

O período adequado para a realização do teste para isolamento viral é até o quinto dia do início dos sintomas.

Na primo-infecção, a viremia ocorre desde 1 a 2 dias antes do início dos sintomas até 4 a 5 dias após. A presença de anticorpos da classe IgM pode ser detectada apenas a partir de 3 a 5 dias após o início dos sintomas, em aproximadamente 50% dos casos, aumentando para mais de 95% nos dias 6 a 10, ocorrendo então uma queda gradual nos seus títulos até o completo desaparecimento após 2 ou 3 meses. Recomenda-se, portanto, que a sorologia seja idealmente feita após o 6º dia de sintomas (Figura 4).

Figura 4 – Evolução clínica e laboratorial da dengue



Adaptado de ref. 16

Ainda na primo-infecção, observamos aumento gradual e lento nos títulos de IgG, que se tornam elevados apenas após 9 ou 10 dias do início dos sintomas, persistindo em títulos baixos pelo resto da vida do indivíduo. Nas infecções secundárias observamos, em geral, títulos mais baixos de IgM. Atenção deve ser dada à possibilidade de reações falso-positivas para IgG em indivíduos previamente expostos a outros Flavivirus ou que receberam vacinas com estes agentes (febre amarela, encefalite japonesa, etc)^{1,6,16-19}.

A solicitação dos testes de isolamento viral/sorologia será orientada de acordo com a situação epidemiológica:

- Em períodos não-epidêmicos, solicitar o exame de todos os casos suspeitos;
- Em períodos epidêmicos, solicitar o exame em todo paciente grave ou com dúvidas no diagnóstico, além de seguir as orientações da Vigilância Epidemiológica de cada região.

Entre os achados laboratoriais inespecíficos podemos destacar a leucopenia, com predomínio de linfócitos e monócitos e presença de linfócitos atípicos, como achado frequente nos pacientes com dengue. Os casos graves podem apresentar hemoconcentração, plaquetopenia (muitas vezes com menos de 100.000/mm³), além de hipoalbuminemia, elevação moderada das transaminases e alteração das provas de coagulação.

A ultrassonografia possibilita o diagnóstico precoce de derrames cavitários (derrame pleural, ascite, líquido em espaço peri e pararenal, efusões subcapsulares hepática e esplênica e derrame pericárdico), que são sinais de extravasamento plasmático e de gravidade em pacientes com dengue. Hepatomegalia, esplenomegalia e aumento do pâncreas podem estar presentes em alguns casos, além do espessamento da parede vesicular, usado como critério de gravidade para hospitalização e identificação de risco de evolução para choque²⁰⁻²².

Tratamento

Incluimos a seguir o protocolo de tratamento publicado pelo Ministério da Saúde para o manejo da dengue em crianças¹⁶:

O manejo adequado dos pacientes depende do reconhecimento precoce dos sinais de alarme, do contínuo monitoramento, do reestadiamento dos casos e da pronta reposição hídrica. Com isso, torna-se necessária a revisão da história clínica, acompanhada de exame físico completo a cada reavaliação do paciente, com o devido registro em instrumentos pertinentes (prontuários, ficha de atendimento, ficha de evolução clínica, cartão de acompanhamento, etc.) (Figura 5).

Grupo A

- a) caso suspeito de dengue, de acordo com os critérios previamente citados: Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro orbitária, exantema, mialgias e artralgias), e história epidemiológica compatível; lembrar que, nos lactentes, alguma irritabilidade e choro persistente podem ser a expressão de sintomas como cefaleia e algias.
- b) Prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas;
- c) Ausência de sinais de alarme.

Conduta

a) Exames específicos:

Isolamento viral/sorologia – a solicitação do isolamento viral/sorologia será orientada de acordo com a situação epidemiológica:

- Em períodos não-epidêmicos, solicitar o exame de todos os casos suspeitos;
- Em períodos epidêmicos, solicitar o exame em todo paciente grave ou com dúvidas no diagnóstico.

b) Exames inespecíficos:

Hemograma completo – é obrigatório para crianças menores de cinco anos de idade; para pacientes com comorbidades e gestantes menores de 15 anos; para os demais pacientes, a realização é recomendável;

Nos pacientes do Grupo A não há hemoconcentração, nem queda acentuada das plaquetas (≤ 100 mil).

Conduta terapêutica

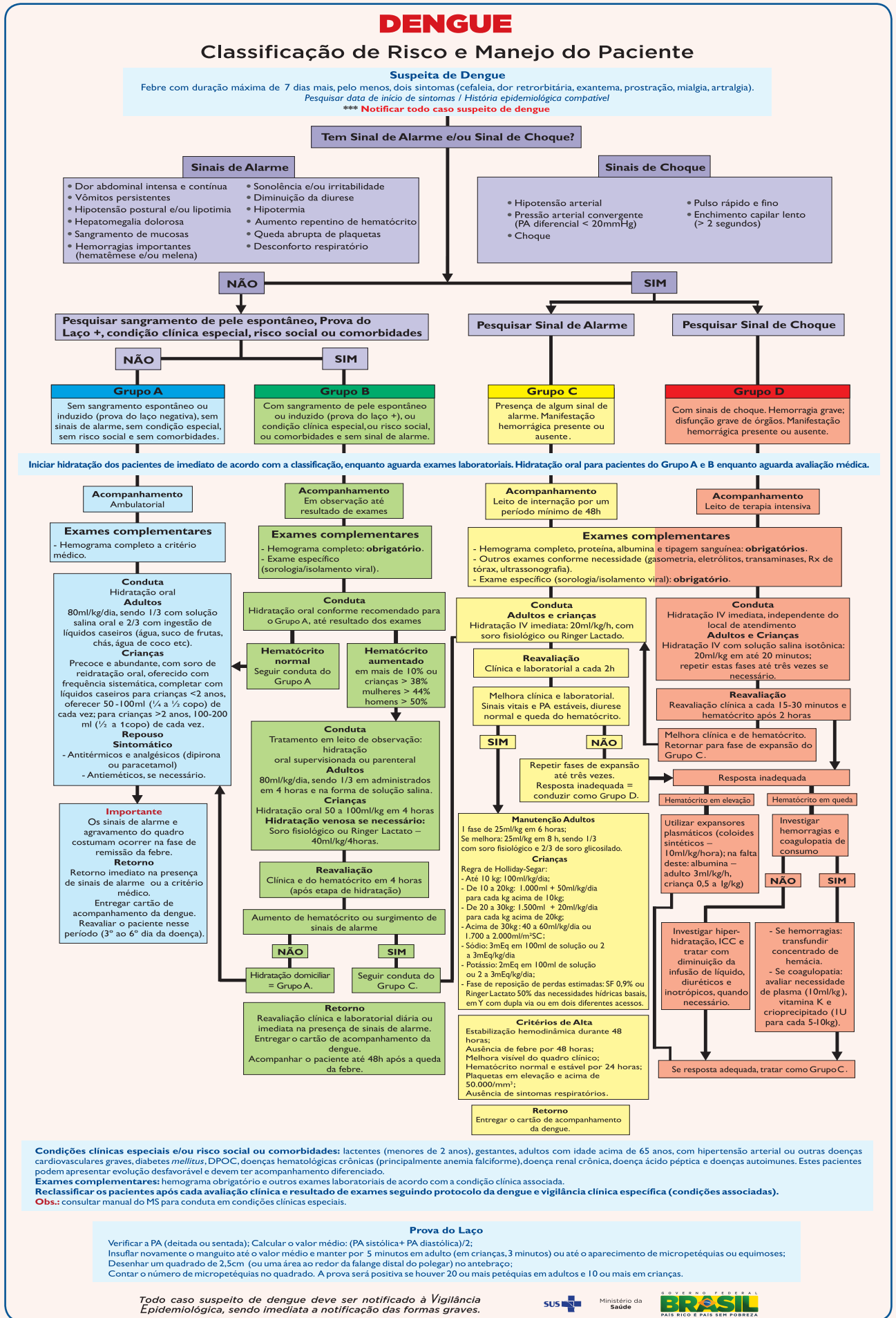
Esses pacientes necessitam de atendimento em Unidade de Atenção Primária de Saúde.

a) Hidratação oral:

- Crianças: orientar hidratação no domicílio, de forma precoce e abundante, com soro de reidratação oral (um terço das necessidades basais), complementado com líquidos caseiros tais como água, sucos de frutas naturais, chás e água de coco; evitar uso de refrigerantes; para crianças <2 anos, oferecer 50-100 ml (1/4 a 1/2 copo) de cada vez; para crianças >2 anos, 100-200 ml (1/2 a 1 copo) de cada vez;
- Adolescentes: calcular o volume de líquidos em 60 a 80 ml/kg/dia, sendo um terço contendo sais de reidratação oral e os dois terços restantes formados por líquidos caseiros, tais como água, sucos de frutas naturais, chás e água de coco; evitar uso de refrigerantes.

- b) Sintomáticos: o uso de sintomáticos é recomendado para pacientes com febre elevada

Figura 5: Fluxograma para classificação de risco e manejo de dengue.



ou dor; deve ser evitada a via intramuscular até que se conheça a contagem de plaquetas;

1. Antitérmicos e analgésicos

- *Dipirona* ou *Acetaminofen (Paracetamol)*

Os anti-inflamatórios não-hormonais (*Cetoprofeno, Ibuprofeno, Diclofenaco, Nimesulida* e outros) e as drogas com potencial hemorrágico não devem ser utilizados.

2. Antieméticos

- *Bromoprida*

c) Orientações aos pacientes e familiares:

- Utilizar o Cartão de acompanhamento para seguimento dos pacientes;
- Deve-se informar claramente à mãe ou responsável pelo menor sobre os sinais de alarme e a importância de retornar imediatamente a uma unidade de saúde, na ocorrência destes;
- Orientar sobre as manifestações hemorrágicas como petéquias, gengivorragia, epistaxe e hemorragia conjuntival; atenção para a presença de sangue nos vômitos e nas fezes;
- Orientar para não se ingerir alimentos escuros ou vermelhos para não mascarar vômitos sanguíneos, se presentes;
- O retorno deve ser no período de 24 horas, ou imediatamente se apresentar sinais de alarme; o paciente também deve retornar no período de defervescência da febre.

Grupo B

Caracterização

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro orbitária, exantema, mialgias e artralrias) e história epidemiológica compatível;
- b) Prova do laço positiva ou manifestações hemorrágicas espontâneas, sem repercussão hemodinâmica;
- c) Ausência de sinais de alarme;

- d) Hematócrito (Htc) aumentado entre 10% e 20% do valor basal ou maior que 38%, em crianças, >40% em mulheres e >45% em homens, com ou sem plaquetopenia.

Conduta

Diagnóstico:

- a) Exames específicos (sorologia/isolamento viral): conforme orientado para pacientes classificados no grupo A.
- b) Exames inespecíficos:
 - Hemograma completo, obrigatório para todos os pacientes, devendo a coleta ser feita no momento do atendimento, e a liberação do resultado em até quatro horas; avaliar a hemoconcentração e, caso ocorra, iniciar hidratação oral ou parenteral;
 - Dosagem de albumina sérica;
 - Dosagem das transaminases;
 - Urina: detecção de hematúria e densidade urinária, se possível;
 - Realizar ultrassonografia de abdome e radiografia de tórax, principalmente nos pacientes com dor abdominal;
 - Glicemia e eletrólitos, se não houver melhora clínica ou laboratorial;
 - Outros exames, conforme a necessidade.

Conduta terapêutica

Esses pacientes necessitam de atendimento em unidade de saúde com suporte para observação e hidratação venosa sob supervisão médica, por um período mínimo de seis horas:

- a) Hidratação oral supervisionada na unidade de atendimento, iniciar antes do resultado do hemograma:
 - Caso ocorra hemoconcentração (Htc >38%), 50 ml/kg por um período de quatro a seis horas;
 - Em caso de vômitos e recusa da ingestão do soro oral, recomenda-se a administração da hidratação venosa;

- Avaliação clínica sistemática para detecção precoce dos sinais de alarme.

b) Hidratação venosa – caso ocorra hemoconcentração e o paciente não aceitar o soro oral:

- Fase de expansão
 - Soro fisiológico – 20 ml/kg em duas horas, podendo ser repetida até três vezes.
 - Repetir o hemograma em seguida; após a segunda ou a terceira fase de expansão sem uma boa resposta, com piora do hematócrito, recomenda-se a conduta do Grupo C;
- Fase de manutenção (necessidade hídrica basal, segundo a regra de Holliday-Segar)
 - Até 10 kg: 100 ml/kg/dia;
 - De 10 a 20 kg: 1.000 ml + 50 ml/kg/dia para cada kg acima de 10 Kg;
 - De 20 a 30 kg: 1.500 ml + 20 ml/kg/dia para cada kg acima de 20 kg;
 - Acima de 30 Kg: 40 a 60 ml/kg/dia ou 1.700 a 2.000 ml/m²SC;
 - Sódio: 3 mEq em 100 ml de solução ou 2 a 3 mEq/kg/dia;
 - Potássio: 2 mEq em 100 ml de solução ou 2 a 4 mEq/kg/dia.

c) Avaliação clínica e laboratorial:

- Avaliação clínica rigorosa, após cada fase de hidratação, para detecção precoce dos sinais de alarme;
- Monitorar volume urinário;
- Monitorar principalmente o valor do hematócrito e das plaquetas, no período mínimo de duas a quatro horas;
- Manter a ingestão de líquidos por via oral;
- Ao surgirem sinais de alarme ou aumento do hematócrito, na vigência de hidratação adequada, é indicada a internação hospitalar;
- No caso de transferência do paciente, manter a hidratação parenteral até a unidade hospitalar; é importante enviar com o paciente todas as informações do manejo clínico e dos exames complementares realizados.

d) Sintomáticos: manter as recomendações do Grupo A.

Avaliação da diurese e da densidade urinária

- Diurese normal: 1,5 ml a 4 ml/kg/h
- Oligúria: diurese <1,5 ml/kg/h – ATENÇÃO!
- Poliúria: diurese >4 ml/kg/h
- Densidade urinária normal: 1.004 a 1.008

Grupos C e D

Caracterização

- Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro orbitária, exantema, mialgias e artralgias), e história epidemiológica compatível;
- Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes;
- Disfunção orgânica presente ou ausente;
- O Grupo C/D é caracterizado pela síndrome de extravasamento plasmático;
- A presença de algum sinal de alarme e/ou derrame cavitário caracteriza o Grupo C;
- Presença de choque, com ou sem hipotensão, caracteriza o Grupo D.

Conduta

Esses pacientes devem ser atendidos, inicialmente, em qualquer nível de complexidade, sendo obrigatório o início imediato de hidratação venosa, inclusive durante eventual transferência para uma unidade de referência.

Diagnóstico:

- Exames inespecíficos obrigatórios:
 - Hemograma completo;
 - Tipagem sanguínea;
 - Dosagem de albumina sérica;
 - Exames de imagem: radiografia de tórax (PA, perfil e incidência de Laurell) e ultrassonografia de abdome;
 - Outros exames, conforme necessidade, como glicose, ureia, creatinina, eletrólitos,

transaminases, TAP, TTPA, EAS, gasometria e ecocardiograma.

b) Exames específicos:

Isolamento viral e sorologia são obrigatórios; na primeira coleta de sangue para exames inespecíficos, solicitar a realização dos exames específicos, atentando para a necessidade de acondicionamento adequado (-20°C) para realização de exames sorológicos e (-70°C) para realização do isolamento viral.

Conduta terapêutica:

Grupo C

Para paciente com sinais de alarme, Síndrome de extravasamento plasmático (elevação do hematócrito, diminuição da albumina e derrames cavitários), sem sinais de choque. As formas brandas do Grupo C podem não apresentar disfunção orgânica. Esses pacientes necessitam de atendimento de urgência em Unidade de Atenção Terciária em Saúde com leitos de internação.

ATENÇÃO!

- Assegurar vias aéreas e mantê-las pervias
- Otimizar boa ventilação e oxigenação, quando necessário
- Monitoração
- Permita que a criança assuma posição confortável, se possível
- Assegurar bom acesso venoso, o mais curto e calibroso possível

Hidratação do Grupo C

- Fase de expansão:
 - Soro fisiológico ou Ringer Lactato: 20 ml/kg/h, podendo ser repetida até três vezes;
 - Fazer reavaliação clínica horária e hematócrito após duas horas;
 - Havendo melhora clínica (sinais vitais e PA estáveis, e diurese normal) e laboratorial (queda do hematócrito), iniciar a fase de manutenção e de reposição de perdas;

– Caso haja piora clínica e laboratorial, conduzir como Grupo D.

- Fase de manutenção (necessidade hídrica basal, segundo a regra de Holliday-Segar):
 - Até 10 kg: 100 ml/kg/dia;
 - De 10 a 20 kg: 1.000 ml + 50 ml/kg/dia para cada kg acima de 10 kg;
 - Acima de 20 kg: 1.500 ml + 20 ml/kg/dia para cada kg acima de 20 kg;
 - Acima de 30 kg: 40 a 60 ml/kg/dia ou 1.700 a 2.000 ml/m² SC;
 - Sódio: 3 mEq em 100 ml de solução ou 2 a 3 mEq/kg/dia (máximo de 70 mEq/dia);
 - Potássio: 2 mEq em 100 ml de solução ou 2 a 4 mEq/kg/dia (máximo de 50 mEq/dia).
- Fase de reposição de perdas estimadas (causadas pela fuga capilar)
 - SF 0,9% ou Ringer lactato 50% das necessidades hídricas basais, em Y com dupla via ou em dois diferentes acessos.

ATENÇÃO!

Ocorrendo melhora, reduzir gradualmente a infusão de reposição.

Se houver piora clínica, deve-se refazer o estadiamento clínico e conduzir como Grupo D.

Grupo D

Esses pacientes apresentam sinais de alarme, síndrome de extravasamento (elevação do hematócrito, diminuição da albumina e derrames cavitários) com choque, com ou sem hipotensão, com uma ou mais disfunção orgânica; paciente refratário ao manejo clínico do Grupo C.

ATENÇÃO!

- MANTER vias aéreas pervias, assegurar boa ventilação e oxigenação
- Monitoração
- Avaliar necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica
- Assegurar bom acesso venoso; avaliar possibilidade de acesso venoso profundo e central; caso não seja possível, garantir

dois acessos periféricos, os mais calibrosos possíveis; em casos de extrema gravidade, usar via intraóssea

- Ficar atento para o risco de sangramento nesses pacientes
 - Necessitam de atendimento imediato. Receber hidratação venosa vigorosa (fase de expansão) em qualquer unidade de saúde e ser transferido, em ambulância com suporte avançado, para um hospital de referência com leitos de UTI.
 - É indicada internação em Unidade de Terapia Intensiva.

Avaliação periódica:

- Reavaliação clínica;
- PA a cada duas horas;
- Hematócrito a cada quatro horas;
- Diurese horária;
- Densidade urinária a cada seis horas;
- Contagem de plaquetas de 12 em 12 horas; solicitar provas de coagulação (TAP, TTPA) em caso de sangramento significativo.

Hidratação do Grupo D

- Iniciar imediatamente a etapa rápida, com SF a 0,9%, ou *Ringer lactato*, na base de 20 ml/kg, em até 20 minutos em *bolus*, com reavaliação clínica contínua e hematócrito após duas horas. Se necessário, repetir por até três vezes.
- Caso haja melhora clínica e laboratorial, reestadiar e conduzir como Grupo C. Na piora clínica, iniciar, se possível, a monitorização hemodinâmica e avaliar o grau de hemoconcentração:

a) Hematócrito em ascensão e choque, após hidratação adequada:

- Utilizar expansores plasmáticos (albumina 0,5-1 g/kg; preparar solução de albumina a 5%: para cada 100 ml desta solução, usar 25 ml de albumina a 20% e 75 ml de SF a 0,9%); na falta desta, usar coloides sintéticos – 10 ml/kg/hora;

b) Hematócrito em queda e choque:

- Investigar hemorragias; na presença de hemorragias, administrar concentrado de hemácias (10 a 15 ml/kg/dia), se não houver resposta à reposição volêmica (cristaloide ou colóide) ou houver perda de mais de 10% do volume sanguíneo;
- Investigar coagulopatias de consumo e avaliar necessidade de uso de plasma (10 ml/Kg), vitamina K e Crioprecipitado (1 U para cada 5-10 kg);

c) Hematócrito em queda sem sangramentos:

- Se instável, investigar hiper-hidratação, insuficiência cardíaca congestiva e tratar com diminuição da infusão de líquido, diuréticos e inotrópicos, quando necessário;
- Se estável, melhora clínica;
- Reavaliação clínica e laboratorial contínua.

ATENÇÃO!

Fazer controle radiológico e/ou ultrassonográfico nos derrames cavitários para identificar o início da melhora (reabsorção) do derrame (pleural, pericárdico e/ou peritoneal) e, assim, diminuir o volume oferecido pela hidratação venosa, evitando-se uma das causas de hiper-hidratação.

Considerações importantes para os Grupos C e D

- Oferecer O₂ em todas as situações de choque (cateter, máscara, Cpap nasal, ventilação não-invasiva, ventilação mecânica), definindo a escolha em função da tolerância e da gravidade.
- Crianças dos Grupos C e D podem apresentar edema subcutâneo generalizado e derrames cavitários, pela perda capilar, que não significa, a princípio, hiper-hidratação, e que pode aumentar após hidratação satisfatória; o acompanhamento da reposição volêmica e feita pelo HT, diurese e sinais vitais.
- Na maioria, dos casos, com desvio de plasma, há recuperação em 48- 72 horas. Portanto, punções ou drenagens de derrames

cavitários não estão indicados, assim como procedimentos invasivos, sob risco de hemorragia incontrolável.

- Havendo necessidade de punção venosa profunda, recomenda-se que seja guiada por Doppler, avaliar uso de Intraóssea. A ventilação não invasiva deve ser considerada antes da intubação, assim como o uso de máscara laríngea
- Monitoração hemodinâmica minimamente invasiva, como oximetria de pulso, é desejável, mas em pacientes graves, descompensados, de difícil manuseio, os benefícios de monitoração invasiva como PAM, PVC, SvcO₂ podem suplantam os riscos. O choque com disfunção miocárdica pode necessitar de inotrópicos; tanto na fase de extravasamento como na fase de reabsorção plasmática, lembrar que, na primeira fase, necessita reposição hídrica e, na segunda fase, há restrição hídrica.

Indicações para internação hospitalar¹⁶:

- a) Presença de sinais de alarme ou de choque, sangramento grave ou comprometimento grave de órgão (grupos C e D).
- b) Recusa na ingestão de alimentos e líquidos.
- c) Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade.
- d) Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde.
- e) Comorbidades descompensadas como diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, uso de dicumarínicos, crise asmática etc.
- f) Outras situações a critério clínico.

Critérios de alta hospitalar¹⁶:

Recomenda-se que todos os seguintes critérios sejam cumpridos para a alta hospitalar:

- Estabilização hemodinâmica durante 48 horas.
- Ausência de febre por 48 horas.

- Melhora visível do quadro clínico.
- Hematócrito normal e estável por 24 horas.
- Plaquetas em elevação e acima de 50.000/mm³.

Prevenção

1. Vacinas

A busca por uma vacina contra dengue enfrentou inúmeros desafios nos diversos estudos clínicos realizados ao longo das últimas décadas. Entre os principais desafios a serem superados durante as fases de estudo das vacinas, podemos destacar a necessidade de que uma vacina ideal contra dengue deve proteger simultaneamente contra os quatro sorotipos, conferir proteção em longo prazo e ser isenta de efeitos adversos graves, especialmente o risco da indução de ADE (*Antibody Dependent Enhancement*), ou seja a possibilidade de gerar quadros de maior gravidade em indivíduos que se expusessem ao vírus após a imunização, fenômeno conhecido nas infecções secundárias pelo vírus da dengue^{1,23}.

A vacina Dengvaxia®, desenvolvida pelo laboratório Sanofi-Pasteur, foi a primeira vacina licenciada no mundo para a prevenção da dengue. Trata-se de uma Vacina tetravalente, atenuada, quimérica, e concebida a partir de um "arcabouço" do vírus vacinal da febre amarela (cada cepa da vacina expressa os genes da pré-membrana (prM) e do envelope de um dos quatro sorotipos do vírus da dengue e tem como base a cepa do vírus vacinal da febre amarela 17D²⁴.

As evidências acumuladas até o momento, em indivíduos de todos os grupos etários estudados, **soronegativos** ao receber a vacina Dengvaxia®, mostraram um maior risco de hospitalização por dengue e dengue clinicamente grave ou com sinais de alarme, quando comparado aos participantes do grupo controle que receberam placebo. Desta forma, a OMS recomenda que a vacina só seja administrada em indivíduos com documentação de infecção prévia por dengue²⁵.

Nestes indivíduos com demonstração de infecção prévia por dengue, de 9 a 45 anos de idade, a vacina demonstrou benefício com redução de casos e de hospitalizações por dengue.

A Agência de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa) também se posicionou, solicitando em bula a recomendação da não utilização da vacina em indivíduos soronegativos²⁶. A vacina Dengvaxia® não deve, portanto, ser administrada em indivíduos que não tenham sido previamente infectados pelo vírus da dengue.

Vacinas em desenvolvimento

Outras vacinas estão sendo estudadas, em fases variáveis de desenvolvimento, com destaque para a vacina de vírus vivos atenuados, concebida pelo *National Institute of Health* (NIH) nos EUA, atualmente sendo desenvolvida pelo Instituto Butantan no Brasil. Esta vacina é composta dos vírus dengue 1, 3 e 4 atenuados e a quimeras do vírus dengue 2 em um arcabouço do vírus dengue 4. Os resultados preliminares mostraram que apenas uma dose subcutânea foi suficiente para induzir uma resposta imune robusta nos voluntários²⁷.

O laboratório Takeda também desenvolve uma vacina tetravalente, de vírus vivos atenuados, que utiliza o vírus dengue 2 atenuado e quimeras dos vírus dengue 1, 3 e 4 com o dengue 2 como arcabouço. Os resultados de seguimento

de 18 meses após uma ou duas doses da vacina foram recentemente publicados, mostrando que neste prazo não foram detectados eventos adversos sérios, tendo sido observadas respostas imunes para todos os sorotipos²⁸.

Em fases mais incipientes de desenvolvimento estão as vacinas recombinantes de subunidades (*E. coli*, *baculovirus*), Vacinas de DNA e as Vacinas inativadas²⁹.

2. Controle do vetor:

A medida mais eficaz para reduzir a transmissão da doença consiste em tentar controlar o *Aedes aegypti*, através de métodos físicos, biológicos e químicos. Os inseticidas mais frequentemente usados são os organofosforados e piretróides. Os principais problemas do uso destes inseticidas são o aparecimento de mosquitos resistentes a esses produtos e os potenciais danos ambientais provocados por seu uso intensivo. Os larvicidas, quando indicados, devem ser empregados somente nos recipientes que não possam ser removidos, destruídos, descartados, cobertos ou manipulados de forma que se tornem incapazes de permitir a reprodução do vetor. Em caso de surtos e/ou epidemias as aplicações de inseticida a ultrabaixo volume (UBV) são utilizadas para reduzir ou mesmo interromper a transmissão (eliminação de fêmeas infectadas), devendo ser programadas semanalmente^{6, 17}.

REFERÊNCIAS

1. WHO position paper on dengue vaccine. WER. No 30, 2016, 91, 349–364. <https://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf> Acesso em março de 2019.
2. Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G (2013) Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):e2050.
3. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, Martin JL, Ranzinger SR. WHO dengue case classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. *Pathog Glob Health.* 2015;109(1):19-25.
4. Macedo GA, Gonin ML, Cruz OG, Nobre FF, Brasil P: Sensitivity and specificity of the World Health Organization. Dengue, Classification schemes for severe Dengue assessment in children in Rio de Janeiro. *PLoS One.* 2014;9(4):e96314.
5. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998;352:971–977.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. 2018 *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31th ed. Elk Grove Village, IL: Dengue; 2018:317-319.
7. Leitmeyer KC. Dengue virus structural differences that correlate with pathogenesis. *J Virol.* 1999;73(6):4738-4747.
8. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:33-42.
9. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2357
10. Sangkawibha N et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *American Journal of Epidemiology*, 1984;120:653-669.
11. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 1987;81:816–820.
12. Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. In: Thongchareon P (ed). *Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever*. New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 1993; pp 80-103.
13. Guzman MG. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *Int J Infect Dis.* 2002;6(2):118--124.
14. Sierra B, Kouri G, Guzman MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol.* 2007;152(3):533--542.
15. Silva LJ, Angerami RN. Dengue. In: Farhat CK, Carvalho LHFR, Succi RCM (ed). *Infectologia Pediátrica*. 3º Edição. Atheneu, 2007. pp 569-580.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança / Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5ª ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. ISBN 978-85-334-2344-2.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 11 de 2019. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/25/2019-013-Monitoramento-dos-casos-de-arboviroses-publicacao-25-03-2019.pdf> Acesso em março de 2019.
18. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis.* (serial online), 2009. Disponível em <http://www.cdc.gov/EID/content/15/3/436.htm> Acesso em março de 2019.
19. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet.* 2019;393(10169):350-363.
20. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998;28:1-4.
21. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):283-90.
22. Vabo KA, Torres Neto G, dos Santos AASMD, Vabo TP, Santos MLO, Marchiori E, et al. Achados ultrassonográficos abdominais em pacientes com dengue. *Radiol Bras.* 2004;37(3):159-162.
23. WHO. Background Paper on Dengue Vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016. Disponível em http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf Acesso em março de 2019.

24. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113-23.
25. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) Statement on Dengvaxia® (CYD-TDV). Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS-StatementonDengvaxia-CYD-TDV/en/. Acesso em março de 2019.
26. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Vacina dengue: esclarecimentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/web/guest/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/vacina-dengue-esclarecimentos/219201 Acesso em março de 2019.
27. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2015;15:509-17.
28. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Jimeno J, Villarreal AC, Dato E, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):162-170.
29. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. The dengue vaccine pipeline: implications for the future of dengue control. *Vaccine*. 2015;33(29):3293-3298.

