

ALTERAÇÃO E ATÍPIA LINFOCITÁRIA NO TRANSCURSO DO DENGUE

FRANCIEUDO JUSTINO ROLIM¹ ; ANA ISABEL VIEIRA FERNANDES²
LUCIANA HOLMES SIMÕES³ ; LUCIO ROBERTO CANÇADO CASTELLANO⁴

¹ **GRADUANDO EM MEDICINA PELA UINIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA**

² **PROFESSORA DA UINIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA, DOUTORA EM MEDICINA TROPICAL PELA UINIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

³ **PROFESSORA DA UINIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA, MS EM MEDICINA TROPICAL PELA UINIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.**

⁴ **PROFESSOR DA ESCOLA TECNICA EM SAUDA DA UINIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA, DOUTOR EM MEDICINA TROPICAL E INFECTOLOGIA PELA UFTM-MG**

FRANCIEUDO JUSTINO ROLIM¹, Rua Manoel Francisco de Melo-256, Ed. Solar da Tulipas, Aptº- 201, Geisel, João Pessoa – PB. CEP- 58.075.645; Fone: (083) 9943 - 0596, Email- joaorenda@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foram relacionar, em pacientes acometidos com dengue, as alterações quantitativas do pool linfocitário com dengue clássico e febre hemorrágica da dengue e com dengue primária e secundária. Estudo, exploratório, de natureza quantitativa, transversal. Amostra firmou-se em 541 pacientes e foram excluídos os que não firmaram critérios diagnósticos para dengue. Encontrou-se associação estatística entre alta intensidade linfocitária, típica e atípica, e suscetibilidade menor a ter dengue clássica e dengue primária.

Palavras-chave: linfócitos. Atípias. Dengue.

ABSTRACT

The aim of this study was to relate in patients affected with dengue quantitative changes of the lymphocyte pool with dengue fever and dengue hemorrhagic fever and dengue primary and secondary. Exploratory study quantitative cross. Sample signed up in 541 patients and excluded those that did not sign the diagnostic criteria for dengue. Statistical association was found between high intensity lymphocyte typical and atypical and lower susceptibility to having primary dengue fever and dengue.

Key-words: lymphocytes. Atypia. Dengue.

INTRODUÇÃO

Dengue é uma doença infecciosa, abrupta, de etiologia viral. Pode apresentar-se sob formas clínicas que variam de febris menos graves, como a febre do dengue (FD), conhecida também pela denominação de dengue clássico (DC), ou a forma de febre hemorrágica do dengue (FHD). Por vezes, manifesta-se uma entidade clínica bastante grave conhecida como síndrome do choque do dengue – SCD (BRASIL, 1996^[1]; BRASIL 2002^[2]; OPS/OMS, 2010^[3]).

A transmissão do vírus causador da doença ocorre pela picada das fêmeas de um inseto díptero do gênero *Aedes stegomya*. Este mosquito encontra-se distribuído em regiões tropicais e subtropicais, preponderantemente ocupando áreas urbanas e semi-urbanas do globo terrestre (Tauil, 2001^[4]; McCall & Kittayapong, 2006^[5]; Medronho, 2006^[6]).

O dengue é a mais rápida propagação de doença viral transmitida por mosquitos no mundo. Considerado hoje, um problema crescente de saúde pública de proporções alarmantes (CDCP, 2001)^[7]. Estimam-se 80 a 100 milhões de infecções anuais, 400.000 casos de febre hemorrágica do dengue (FHD) e 22.000 mortes, principalmente de Crianças. Existem, pelo menos 2,5 bilhões de pessoas vivendo em países endêmicos para a doença (CDCP, 2001^[8]; Gubler, 2002^[8]; W H O, 2006^[9]; BRASIL, 2008^[10]).

O Brasil é o país das Américas mais afetado em número de casos de dengue, sendo responsável por, aproximadamente, 70% dos casos notificados. Foram registrados

559.954 casos de dengue em 2007, no mesmo período do ano anterior haviam sido detectados 345.922 (Ministério da Saúde, 2008a ^[11]).

O número de mortes por dengue aumentou de 77, no ano de 2006, para 158, em 2007, no mesmo período. Doze estados (Ceará, Rio de Janeiro, Maranhão, Pernambuco, Amazonas, Mato Grosso do Sul, Piauí, Goiás, Alagoas, Paraíba, Rio Grande do Norte e São Paulo) concentraram 90% dos casos de FHD e 74% dos óbitos (Máximo, 2007 ^[12]; Ministério da Saúde, 2008a ^[11]).

O ano de 2008 registrou a maior epidemia da década notificando 43.912 casos de dengue, com um aumento de 64,34% em relação ao ano de 2007. Em 2009, foram notificados, ao todo, 3.857 casos de dengue com uma redução de 91,22% em relação ao mesmo período do ano anterior (BRASIL, 2009 ^[13]).

EM 2011, o *resultado do LIRAA (Levantamento de Índice Rápido de Infestação por Aedes aegypti)* revela que 48 de 561 municípios brasileiros pesquisados estão em situação de risco para ocorrência de surto de dengue. Até novembro deste ano, foram notificados 742.364 casos suspeitos de dengue em todo o país. Esse mesmo período de 2010 registrou 25% de casos a mais somando 985.720 casos suspeitos da doença (BRASIL 2011 ^[14]).

No estado da Paraíba o ano de 2006 notificou 3.559 casos de dengue. Entre janeiro e março de 2008 foram notificados 2.601 casos suspeitos de dengue. Comparado aos dados do mesmo período do ano de 2007, verifica-se um aumento de 9% no número de casos de dengue. . Em todo o ano 2007 foram notificados 9.485 casos de dengue, com uma taxa de incidência de 260 casos por 100.000 habitantes, correspondendo a um aumento de 164,5% em relação ao ano anterior (BRASIL, 2009 ^[15]).

Segundo o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação)/SIH (Sistema de Informação Hospitalar), em 2010, foram notificados no estado da Paraíba 6.667 casos prováveis de dengue o que representa aumento de 601,1% em relação ao ano de 2009 quando notificados 951 casos. A incidência em 2010 foi de 177,0 casos por 100 mil habitantes, considerada média pela OMS (BRASIL, 2011 ^[16]).

De janeiro ao primeiro dia de outubro de 2011 foram notificados 12.511 casos de dengue contra 5.509 no mesmo período de 2010 o que representa aumento de 127% no número de notificações. A maior letalidade no estado foi registrada no ano de

2009, sendo de 8,3%. No ano de 2010, foram registrados 104 casos graves, cinco óbitos e letalidade de 4,8%. O total de casos graves notificados entre janeiro ao primeiro dia de outubro de 2011 foi de 193 com letalidade de nove destes (BRASIL,2011^[17]).

O espectro clínico do dengue é amplo, variando desde formas pouco ou completamente assintomáticas, até quadros localizados ou difusos de hemorragia, podendo evoluir para choque e óbito. No **DC** a primeira manifestação é a febre alta (39° a 40°C), de início abrupto, seguida comumente de cefaléia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retroorbital, náuseas, vômitos, exantema, prurido cutâneo. Podem ocorrer dores abdominais e/ou manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, e metrorragia (BRASIL 2002b^[18]).

Na FHD, os sintomas iniciais são semelhantes aos do DC, porém há um agravamento do quadro geralmente no terceiro ou quarto dias de doença. Principiam-se manifestações hemorrágicas e de colapso circulatório. O choque do dengue é mais comum entre o 3° e 7° dias de doença, geralmente precedido por dor abdominal (BRASIL 2002^[18]).

No curso patológico são observadas repercussões hematológicas nos pacientes. Dentre estas, encontra-se alterações no hemograma, como hemoconcentração, leucopenia, plaquetopenia. Alterações relacionadas à hemostasia sanguínea são frequentes, como aumento do tempo de coagulação, alargamento do TP (tempo de protrombina) e TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada). Outros parâmetros como hipoalbuminemia, elevação de enzimas hepáticas e pancreáticas também podem ocorrer. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica com finalidade de reduzir a mortalidade (W H O, 1997^[19]).

Alterações no leucograma são verificadas em grande intensidade. Estudo realizado por Oliveira et al, em 2009^[20] observou-se que 69,8% dos pacientes apresentaram número de leucócitos inferior a 4.000/mm³ e a leucopenia precedeu precocemente na FHD. De 543 pacientes avaliados a linfopenia esteve presente em 67,8%, e 66,9% apresentaram linfócitose atípica.

Liu e colaboradores^[21], em estudo realizado em Taiwan, 2002, encontraram 56% de atípicas linfocitárias, sendo que a maioria dos pacientes com linfopenia apresentou redução linfócitos T, principalmente CD4.

Foram as alterações quantitativas do pool linfocitário, de pacientes acometidos com dengue clássico, FD ou FHD; a relação entre as alterações linfocitárias e a forma clínica; a relação entre as alterações linfocitárias e o tipo de infecção o objeto desse estudo deste trabalho.

METODOLOGIA

Esse estudo resultou da investigação **Avaliação dos critérios para definição de caso de dengue hemorrágica/síndrome do choque de dengue utilizados na vigilância epidemiológica**. Tratou-se de um estudo exploratório de natureza quantitativa, transversal e de coorte ambulatorial aos pacientes no transcurso ou do transcurso do internamento com diagnóstico de dengue. Foi realizado em três etapas em que se buscou validação dos critérios da OMS na definição de FHD; Estudar fatores clínicos e laboratoriais associados a FHD e Elaboração de um sistema de pontos baseado nos resultados das duas etapas iniciais para identificação precoce dos casos de FHD.

Casos de FHD foram definidos pelo padrão ouro da OMS quando os pacientes apresentaram febre, tendência a sangramentos, trombocitopenia abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ e evidência de extravasamento de plasma, observada por hematócrito elevado acima de 20% do valor basal ou derrame pleural, ascite e/ou hipoproteinemia; Definiram-se como casos sem FHD aqueles em que não se preencheram tais critérios da OMS.

A amostra foi obtida por conveniência, não aleatória e foram incluídos todos os pacientes internados e/ou atendidos com suspeita de Dengue durante o ano de 2009, 2010, até 31 de Maio de 2012. Os pacientes internados foram acompanhados do internamento à alta hospitalar. Os pacientes atendidos ambulatorialmente foram seguidos com exames laboratoriais seriados, acrescido de exame de ultrassonografia para verificação de alterações estruturais e/ou derrames cavitários. Ao todo a amostra firmou-se em 541 pacientes e foram excluídos os que não firmaram critérios diagnósticos clínicos e/ou laboratoriais para dengue.

A coleta de dados foi realizada nos hospitais: Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB) e Hospital da UNIMED João Pessoa-PB.

Os dados foram coletados durante o internamento dos pacientes ou em consultas e ambulatoriais e com estes foi preenchido um formulário e deste gerada uma

análise pelo software Epi-info na sua versão 3.4.1. A análise de estatística descritiva foi realizada com os softwares Microsoft® Excel 2007, SPSS for Windows versão 19, com apresentação na forma de tabelas e gráficos. Verificou-se associação de variáveis utilizando o teste de qui-quadrado e Odds Ratio (OR). O estudo foi regido pelas normas de ética em pesquisa com seres humanos como reza a resolução 196/96 (Brasil 1996). O projeto foi submetido ao Comitê de ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB) sob protocolo nº - 032/09.

DIMENSIONAMENTO AMOSTRAL

Foram selecionados para a amostra 541 pacientes. Para representar a quantidade de linfócitos de cada paciente foi coletada até 10 amostras de sangue de cada paciente, com essa amostra foi contabilizada a quantidade de linfócitos típicos e atípicos por mililitro de sangue e calculada a média desse valor para cada paciente. Visto a não normalidade da distribuição da quantidade de linfócitos, tanto típicos quanto atípicos, optou-se por categorizar essa variável de acordo com a mediana. Valores abaixo da mediana ficaram na classe Baixa e valores a cima da mediana ficaram na classe Alta, possibilitando a utilização de testes não paramétricos para proporção.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis utilizadas nesse estudo foram:

Faixa Etária – faixa de idade do paciente;

Tipo – Tipo de Infecção: PRIM – Primo Infecção, SEC – Segunda Infecção por Dengue;

Forma – Forma Clínica : DC – Dengue Clássica, FHD – Febre Hemorrágica do Dengue;

Intensidade L – Classificação da mediana de linfócitos por paciente de acordo com a mediana: Alta – Pacientes que tem a quantidade de linfócitos superior à mediana da amostra, Baixa – Pacientes que tem a quantidade de linfócitos inferior à mediana da amostra;

Intensidade LA – Classificação da mediana de linfócitos atípicos por paciente de acordo com a mediana: Alta – Paciente que tem a quantidade de linfócitos atípicos superior à mediana da amostra, Baixa – Pacientes que tem a quantidade de linfócitos atípicos inferior à mediana da amostra.

RESULTADOS

A figura 1 apresenta a distribuição das percentagens das faixas etárias dos pacientes em associação a infecção por dengue e percebe-se que o maior espectro de adoecimento variou entre 0 (zero) e sessenta (60) anos. Sendo a maior incidência entre 10 e 20 anos de idade.

A figura 2 apresenta a distribuição de frequência da forma clínica da doença e em comparação entre elas percebe-se que 51% apresentaram dengue clássica (DC) e 49% dengue do tipo hemorrágica (FHD) em que FHD II foi a mais prevalente com 33,6% desta última classificação

Quanto ao comportamento da forma adquirida de dengue, a distribuição mostrada na figura 3 revela a maioria dos pacientes acometidos com dengue apresentaram uma segunda infecção 72,80 % contra 27,20 % que foram infectados pela primeira vez.

As tabelas 1 e 2 associadas respectivamente aos gráficos 3 e 4 apresentam a relação entre os dados da intensidade linfocitária e a forma clínica da doença. Vê-se nessas tabelas e nos gráficos, que a alta intensidade linfocitária, principalmente a atípica relaciona-se mais com a FHD do que com a DC, sendo a frequência 0.64, ou seja 64% dos pacientes com alta intensidade de linfócitos cursaram com FHD e 0.66/66% dos pacientes com alta intensidade de linfócitos atípicos cursaram com FHD. Para análise estatística da mediana dos linfócitos, em três fichas havia anotação de linfócitos totais e não de atípicos, assim na contabilização esses pacientes foram excluídos contando-se, para amostra de LA, 538 pacientes.

De acordo com a tabela 3, considerando $\alpha = 0,05$, pelo teste χ^2 de Person a hipótese de independência entre as variáveis é rejeitada para os dois casos, logo existe evidência estatística suficiente para concluir que a variável Intensidade L e Intensidade LA é relacionada com a variável Tipo de infecção. Relação essa que também pode ser confirmada pelo teste Odds Ratio, pois nos dois casos o intervalo de 95% de confiança (L. Inferior, L. Superior), não contém o valor 1 e nem está em torno deste. Como o valor do Odds Ratio é menor que 1, e o Odds Ratio da categoria DC é menor que o Odds Ratio da categoria FHD, *logo, os pacientes com DC são menos suscetíveis a terem intensidade alta de linfócitos, aproximadamente 74% menos chance*. Observa-se na Tabela 1 e visualizado no gráfico 1 que pacientes com alta taxa de linfócitos apresentam menor frequência para dengue clássica e maior frequência para dengue

FHD. Como o valor do Odds Ratio < 1 , tanto para a variável Intensidade L quanto para a variável Intensidade LA, ainda podemos interpretar *que os pacientes com alta intensidade linfocitária são menos suscetíveis a terem DC, cerca de 79% menos chance, e provavelmente, mais suscetíveis a terem FHD.*

As tabelas 4 e 5 apresentam a relação entre os dados da intensidade linfocitária e o tipo infecção. Vê-se que a alta intensidade linfocitária relaciona-se mais com a FHD do que com a DC, pacientes com alta intensidade de linfócitos representaram 0.89/89% do tipo SEC . Se relacionada alta intensidade de linfócitos atípicos com o tipo de infecção, percebeu-se 0.87/87% com infecção do tipo SEC.

Assim como para a variável *Forma*, a variável *Intensidade* também é relacionada com a variável Tipo de infecção, tanto com a intensidade de linfócitos típicos como também com a Intensidade de linfócitos atípicos, confirmado pelo teste χ^2 de Person com $\alpha = 0,05$. Pela tabela 5, de valores do teste Odds Ration, é possível concluir *que os pacientes com intensidade alta de linfócitos são menos suscetíveis a terem dengue do tipo primário, cerca de 83% a menos, e para categorização LA teriam cerca de 79% a menos de chances de ter DC.* Nota-se que o valor 1 também não pertence ao intervalo de confiança.

Os gráficos 4 e 5 apresentam o comportamento sequencial das medianas de linfócitos totais e atípicos no transcorrer do tempo de internamento. Percebeu-se que o padrão dos linfócitos atípicos é completamente irregular enquanto a distribuição das medianas dos linfócitos totais mostra linfocitose ascendente entre o primeiro e último exame.

DISCURSÃO

Os casos estudados neste trabalho revelaram distribuição em prevalência com a maioria das infecções por dengue afetando pacientes na faixa etária de 10 a 20 anos perfazendo 28,1%, figura 1.

Abaixo dos 10 anos de idade foram encontrados 18,7% de todos os casos. Esse último dado é em parte consoantes com os encontrados por (BARROS; IGAWA; JOCUNDO e BRITO JUNIOR, 2008) ^[22] em que inquérito sorológico retrospectivo realizado com pacientes que apresentavam quadro clínico sugestivo de dengue, que revelou 12 % dos casos de dengue abaixo de 12 anos e os demais acima, não se especificando naquele estudo subdivisões de faixas etárias acima de 12 anos.

Análise de (GONCALVES NETO, e REBELO, 2004) ^[23], mostrou predomínio da doença na faixa etária de 15 - 49 anos, com 8.668 casos (72,20%), contra 3.340 (27,80%) nas demais faixas combinadas. (OLIVEIRA, 2009) ^[20], encontrou 144 casos de dengue clássica na faixa etária de 13 a 24 anos, mostrando ser, pelo menos a luz destes estudos, a faixa etária em mais se contrai a doença.

Bastos em 2004^[24] encontrou distribuição por faixa etária em que os indivíduos comprometidos foram os de 15 a 24 (20,7%), 25 a 34 (23,6%) e 35 a 44 (18,8%), totalizando 63,1% dos casos. Naquele trabalho, os menores de 15 anos foram menos atingidos pela doença.

Quanto ao comportamento da forma clínica, em que observamos 51% dos pacientes com DC e 49% com FHD, figura 2. Dados discordante com os resultados de (OLIVEIRA, 2009) ^[20] em que se encontrou 90,2% de DC e apenas 9,8% dos casos com FHD sem casos de óbito. Dos casos de FHD, 33,6% no atual trabalho, foram do tipo II e houve pelo menos casos de SCD, 0,6% e nenhum caso de óbito.

A avaliação da distribuição quanto ao tipo de dengue contraída pelos indivíduos, mostrou no gráfico da figura 3 que em 72,8% dos casos estudados a infecção foi secundária, isto é, uma segunda infecção, e 27,2% dos casos a infecção foi de primeira vez. VASCONCELOS, 1998^[25], encontrou, no ceará, positividade média da resposta primária de 7% (3% a 12%) e positividade para infecção secundária de 37% (18% a 59%). Ficando evidente que em relação ao inquérito de Vasconcelos em 1998, a prevalência de uma nova infecção por dengue aumentou, quando atinge de 18 a 59% naquele estudo e 72% no estudo aqui apresentado.

Alterações hematológicas foram evidenciadas em vários trabalhos relacionados ao tema, dentre elas alterações do pool plaquetário, no leucograma e em particular na contagem diferencial de linfócitos (típicos e atípicos).

Os linfócitos são células encontradas em respostas a doenças de variadas etiologias. Sabidamente encontrados em grande atividade em doenças virais agudas ou em infiltrados inflamatórios de doenças crônicas como tuberculose. Sabe-se ainda que de todos os linfócitos circulantes, 20% são do tipo B e 80% são linfócitos do tipo T. Destes últimos, cerca de 2/3 são linfócitos T- CD4 e 1/3 linfócitos T- CD8 (KIPPS, J. (apud OLIVEIRA, 2009) ^[26]. Os linfócitos podem ser típicos ou atípicos, sendo estes últimos, definidos como formas intermediárias de linfócitos T por ativação antigênica (SIMON,2003) ^[27].

Na amostra aqui estudada houve heterogeneidade em relação aos achados de

alterações na contagem de linfócitos totais e na contagem diferencial de linfócitos atípicos, havendo um comportamento amostral de distribuição não normal. Assim a categorização dos linfócitos para posterior análise por testes não paramétricos realizada através da mediana, nos permitiu ter dois grupos de análise, alta e baixa intensidade de linfócitos tomando como referencia central a referida mediana.

Pelos resultados apresentados nas tabelas 1 e 2 associados ao teste χ^2 de Person e o teste Odds Ration com $\alpha = 0,05$, a hipótese de dependência entre as variáveis, atipia linfocitária versus forma clinica da doença (DC ou FHD) foi considerada *logo, os pacientes com DC são menos suscetíveis a terem intensidade alta de linfócitos, isto é, têm menos chances, provavelmente pacientes com FHD apresentam maior suscetibilidade alta intensidade de linfócitos típicos ou atípicos.*

OLIVEIRA, 2009^[20], em estudo realizado em Campo Grande com 543 pacientes, encontrou linfopenia em 67,8% das amostras e 66,9% apresentaram linfócitos atípicos. A porcentagem de linfócitos no sangue periférico variou de 1% a 35%. Encontrou leucopenia progressiva que evoluiu do 1º ao 5º dia, com recuperação também progressiva do 6º ao 10º dia de doença, tanto na DC, como na FHD. No mesmo trabalho, a linfocitose atípica se manifestou a partir do 5º dia, tendo pico máximo entre o 6º e 8º dia sendo mais exuberante na FHD.

Os gráficos 4 e 5 apresentam o comportamento das medianas da relação dos linfócitos e linfócitos atípicos com os exames sequenciais realizados pelos pacientes. Neles observamos aumento progressivo da mediana dos linfócitos concordando com dados da literatura que apontam linfocitose típica. Os dados da linfocitose atípica foram muito variáveis e não seguiram um padrão crescente por toda a análise.

Em Taiwan estudo de Liu et al demonstrou linfocitose atípica em 49% dos pacientes com predomínio desses linfócitos nos indivíduos com FHD, além de inversão da razão CD4/CD87. Compatível também, esses dados são, com os de (Salgado, Rodríguez e Garzón) ^[28] que sugere perfil clássico na maioria dos pacientes com dengue, quadros de linfocitose geral e atipia.

Pelos resultados apresentados nas tabelas 4 e 5 associados ao teste χ^2 de Person e o teste Odds Ration, tabela 6, com $\alpha = 0,05$, a hipótese de dependência entre as variáveis, atipia linfocitária versus tipo de infecção (PRIM ou SEC) foi considerada sendo possível concluir *que os pacientes com intensidade alta de linfócitos apresentam menos suscetibilidade a terem dengue do tipo primária.*

A linfocitose típica e atípica tem sido associada a casos mais complexos na

vigência de dengue. Trabalhos realizados no Brasil^[20] e em Taiwan^[21] encontraram como achados frequentes LA na FHD. Neste trabalho, ratificando a literatura sobre o assunto, encontramos evidencia estatística para associar linfocitose, típica e atípica com quadro secundário de dengue;

Pela análise estatística do pool linfocitário em exames de 541 pacientes com dengue que as alterações linfocitárias foram estatisticamente significantes para concluir que pacientes com DC são menos suscetíveis a terem intensidade alta de linfócitos, e os pacientes com FHD apresentaram maior suscetibilidade apresentarem alta intensidade de linfócitos típicos ou atípicos. Permite concluir também que para um paciente com alta intensidade de linfócitos atípicos a chance de ele ser do tipo primário é menor.

REFERENCIAS

1. MS (Ministério da Saúde), 1996. Manual de dengue: Vigilância Epidemiológica e Atenção ao Doente. 2º ed. Brasília. DEOPE
2. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília; 2002a.
3. OPS/OMS (Organização Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud), DENGUE, Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas, La Paz, 2010, p 1-56.
4. Taui PL. Urbanization and dengue ecology. *Cad Saude Publica 17 Suppl*: 99-102, 2001.
5. McCall P, Kittayapong P. *Control of dengue vectors: tools and strategies*. Report of the Scientific Working Group on Dengue, TDR/SWG : 110-119, 2006.
6. Medronho R. Dengue e o ambiente urbano. *Rev Bras Epidemiol 9*: 159-161, 2006.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001, 50/RR-13.
8. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol 10*: 100-103, 2002.
9. World Health Organization Report on Dengue. 2006. Disponível em: http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm.
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue – Situação

Epidemiológica e a importância da assistência aos pacientes. Março / 2008 f. Disponível em: www.combateadengue.com.br/arquivos/sobre-dengue.pps.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Febre amarela. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/> viajantes. php. 2008a.

12. Máximo W. Casos de dengue aumentam 45% em 2007, revela Ministério da Saúde Radiobrás, 2007. Disponível em: <http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias/2007/09/04/materia.2007-09-04.8620610213/view>.

13. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde Informe Epidemiológico da Dengue Semanas de 1 a 52 de 2009, Disponível EM portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informeepidemiologico_semana_1_a_52_revisado.pdf.

14 BRASIL. MS, LIRAa 2011, disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2011/Dez/05/apresentacao_dengue_05/12/11.pdf ,

15. BRASIL. MS, **Controle da dengue no Brasil. Estado da Paraíba 2009;** Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/paraiba_tudo.pdf

16. BRASIL, Ministério da Saúde .Secretaria de Vigilância em Saúde . Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue Balanço: Dengue, Semana Epidemiológica 1 a 39, 2011.

17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.Sistema nacional de vigilância em saúde : relatório de situação : Paraíba / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

18. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Fundação Nacional de Saúde. 5. ed. Brasília : FUNASA, 2002b. P 203-230.

19. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneve, WHO, 1997a.

20. Oliveira, Éveny Cristine Luna de et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2009, vol.42, n.6, pp. 682-685. ISSN 0037-8682.

21. Liu CC, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Lei HY. Transient CD4/CD8 ratio inversion and aberrant immune activation during dengue virus infection. *Journal of Medical Virology* 68:241-252, 2002.

22. Barros, Lilian P. S.; IGAWA, Sônia E. S.; JOCUNDO, Susana Y. and BRITO JUNIOR, Lacy C.. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol.30, n.5, pp. 363-366. ISSN 1516-8484.

23. Goncalves NETO, Vicente Silva and REBELO, José Manuel Macário. Aspectos epidemiológicos do dengue no Município de São Luís, Maranhão, Brasil, 1997-2002. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2004, vol.20, n.5, pp. 1427-1431. ISSN 0102-311X.
24. Bastos, Michele de Souza, Perfil soroepidemiológico do dengue diagnosticado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (1998-2001) / Profile seroepidemiology of the dengue diagnosed in the Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (1998-2001), Rio de Janeiro; s.n; 2004. [80] p.
25. Vasconcelos, Pedro F. C. et al. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório. *Rev. Saúde Pública* [online]. 1998, vol.32, n.5, pp. 447-454. ISSN 0034-8910.
26. Kipps, TJ. (apud OLIVEIRA, Éveny Cristine Luna de et al)Functions of T lymphocytes: T-cell receptors for antigen. *In: Beutler E, Litchman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (orgs) Williams Hematology. 6th edition, McGraw-Hill, p. 949-963, 2001*
27. Simon MW. The atypical lymphocyte. *International Pediatrics* 18:20-22, 2003
28. Salgado DM, Rodríguez JA, Garzón M. Caracterización clínica y epidemiológica de dengue hemorrágico en Neiva, Colombia 2004. *Revista de Salud Pública* 9:53-63, 2007.