

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 04/07/2019.

Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Bruna Mateus de Castilho

**FATORES ASSOCIADOS À PLAQUETOPENIA EM
PACIENTES COM DENGUE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Araraquara - SP

2017

Bruna Mateus de Castilho

**FATORES ASSOCIADOS À PLAQUETOPENIA EM PACIENTES COM
DENGUE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva

Araraquara - SP

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

C352f Castilho, Bruna Mateus de
Fatores associados à plaquetopenia em pacientes com Dengue: Estudo de Caso-Controlle /
Bruna Mateus de Castilho. – Araraquara, 2017.
61 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Luciane Cruz Lopes.
Coorientador: Marcus Tolentino Silva.

1. *Aedes aegypti*. 2. Trombocitopenia. 3. Saúde Pública. I. Lopes, Luciane Cruz, orient.
II. Silva, Marcus Tolentino, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

PÁGINA DE APROVAÇÃO


BRUNA MATEUS DE CASTILHO

FATORES ASSOCIADOS À PLAQUETOPENIA EM PACIENTES COM DENGUE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE


Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Mestre (a) em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 04 de julho de 2017.

BANCA EXAMINADORA



LUCIANE CRUZ LOPES



TAÍS FREIRE GALVÃO



PATRÍCIA DE CARVALHO MASTROIANNI

Este trabalho teve apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Lucia e João,
ao meu irmão, Rodolpho e ao meu noivo, Mateus.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes, pela aceitação, confiança, compreensão, disposição, orientação e oportunidades.

Receba minha admiração e meus agradecimentos sinceros.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva, pelos ensinamentos, disponibilidade e pelas análises realizadas.

Muito obrigada!

À Prefeitura Municipal de Campinas, em especial, ao Dr. André Ricardo Ribas Freitas, do Departamento de Vigilância Epidemiológica, pela disposição, auxílio com os dados, e pela sua presença no meu exame de qualificação, colaborando com a construção deste trabalho.

À Salete Castelli Girardi, coordenadora da Área Técnica de Assistência Farmacêutica, Departamento de Saúde, da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas, pelos dados fornecidos.

À Alóide Ladeia Guimarães, coordenadora do Centro de Educação dos Trabalhadores da Área da Saúde de Campinas, pelas orientações em relação aos aspectos legais para execução desse trabalho.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, em especial, aos funcionários da Biblioteca da FcFar - UNESP, que eu tanto precisei de ajuda, e todos sempre se dedicaram a me ajudar.

Às funcionárias da Seção Técnica de Pós-graduação, e a Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Profa. Dra. Rosimeire C. R. Linhares Pietro, pela paciência e compreensão perante as minhas dúvidas.

À Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni, pelo estágio docência, e por todas as experiências proporcionadas durante o período que passamos juntas.

Ao Prof. Dr. Adriano Mondini, pela presença no meu exame de qualificação, e por suas considerações, sempre colocadas de maneira gentil e construtiva.

À Profa. Dra. Taís Galvão Freire, agradeço a presença e as contribuições durante a defesa.

Aos colegas, que se tornaram amigos: Arielly de Souza Mariano, Alan Maicon de Oliveira e Bruna Lallo da Silva, agradeço pelo companheirismo em cada momento que compartilhamos.

Obrigada Natália Noronha Ferreira, Mariana Mauro e Fernanda Zaine, por todas as dicas e materiais emprestados enquanto me preparava para ingressar no mestrado.

Ao Sr. Antônio, por todas orações, pela fé que depositou em mim e ajuda nos momentos mais difíceis.

Aos meus sogros, Tânia e Wilson, e a minha cunhada, Débora, que sempre foram prestativos, me proporcionando o maior conforto possível, tornando minha caminhada mais leve durante o mestrado. Com vocês compartilho a minha alegria por fazer parte dessa família.

Às minhas amigas: Karina, Daiana e Lidiane, agradeço-as pelo incentivo e pela amizade sincera, de tantos anos. Que ela dure, com a mesma intensidade, por toda a nossa vida.

Agradeço, especialmente, minha amiga Cássia, pela amizade abençoada que temos, pelas inúmeras vezes que me ajudou com minhas dúvidas, pelas vezes que me ouviu, me aconselhou, pela paciência que teve comigo e por estar ao meu lado nas fases mais importante da minha vida. Receba junto com meus agradecimentos, minha admiração e meu carinho.

Agradeço a Deus, na Santíssima Trindade e a Nossa Senhora Aparecida.

RESUMO

CASTILHO, B. M. *Fatores associados à plaquetopenia em pacientes com dengue: estudo de caso-controle*. 2017. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara - SP. 2017.

INTRODUÇÃO: Alguns pacientes com dengue tendem a desenvolver plaquetopenia durante a infecção ficando vulneráveis às manifestações hemorrágicas e outras complicações. Fatores associados ao desenvolvimento de plaquetopenia são desconhecidos.

OBJETIVO: Identificar os fatores associados ao aumento do risco de plaquetopenia em casos confirmados de dengue.

DELINEAMENTO: Estudo de caso-controle.

CONTEXTO: O sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) foi a base de dados utilizada para identificação dos pacientes com dengue da região metropolitana de Campinas, Brasil. Todas as informações desta base de dados foram cruzadas com as informações fornecidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Campinas para confirmação sorológica e hemograma dos pacientes.

MÉTODO: Este estudo identificou 48.290 notificações no SINAN das quais 7.873 pacientes tinham dengue confirmada por sorologia. Excluindo-se aqueles com plaquetose e com dados incompletos e aqueles sem hemograma disponível, a amostra foi composta por 387 pacientes (156 casos e 231 controles). Considerou-se como caso a contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ (plaquetopenia) e como controle os resultados normais (de 150.000/mm³ a 400.000/mm³). As seguintes variáveis foram investigadas quanto associação com plaquetopenia: sexo, idade, etnia, escolaridade e alterações hematológicas. Calculou-se o *odds ratio* (OR) como medida de associação, o qual foi ajustado por sexo, idade e dia da coleta em regressão logística. Procedeu-se análise de sensibilidade por reamostragem (bootstrap).

RESULTADOS: A idade média dos participantes foi 35,7 ± 19,0 os quais eram compostos por 168 homens, 31,7% por pretos/pardos/indígenas e 71,4 % não completaram o ensino médio. A prevalência de plaquetopenia foi 40,3% (IC 95% 35,5 - 45,3%). Os seguintes fatores indicaram associação com plaquetopenia: sexo masculino, OR 1,77 (IC 95% 1,16-2,71, p = 0,001); idade entre 46 - 54 anos, OR 2,20 (IC 95% 1,15 - 4,21, p=0,001); idade ≥ 65 anos, OR 3,02 (IC 95% 1,40-6,50, p=0,001). Os fatores etnia e escolaridade não foram estatisticamente significante. Os resultados mostraram associação importante em pacientes com leucopenia OR 6,85 (IC 95% 4,27 - 10,99; p<0,001) e com Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) elevado OR 2,00 (IC 95% 1,29 - 3,12; p=0,001). Os resultados permaneceram significantes após análise de sensibilidade.

CONCLUSÃO: O desenvolvimento da plaquetopenia está associado ao sexo masculino e aos idosos. Pacientes com leucopenia e HCM elevado apresentam maior chance de desenvolvimento da plaquetopenia.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*, trombocitopenia, saúde pública.

ABSTRACT

CASTILHO, B. M. *Factors associated to thrombocytopenia in patients with dengue: a case-control study*. 2017. 62f. Dissertation (Master in Pharmaceutical - School of Pharmaceutical Science, São Paulo State University "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara - SP. 2017.

BACKGROUND: Some patients with dengue tend to develop thrombocytopenia during an infection and are vulnerable to hemorrhagic manifestations and other complications. Factors associated with the development of thrombocytopenia are unknown.

OBJECTIVE: To identify the factors associated with the increased risk of thrombocytopenia in confirmed cases of dengue.

DESIGN: Case-control study.

SETTINGS: The Notification of Injury Information System (SINAN) was the database used to identify patients with dengue in the metropolitan region of Campinas, Brazil. All the information in this database was cross-checked with the information provided by the Municipal Health Department of Campinas for serological confirmation and hemogram of the patients.

METHOD: This study identified 48,290 reports in SINAN of which 7,873 patients had confirmed serology. Excluding those with platelet count and incomplete data and those with no available blood count, the sample consisted of 387 patients (156 cases and 231 controls). Platelet counts below 150,000 / mm³ (thrombocytopenia) and control of normal results (from 150,000 / mm³ to 400,000 / mm³) were considered as the case. The following variables were investigated regarding the association with thrombocytopenia: sex, age, ethnicity, schooling and hematological alterations. The odds ratio (OR) was calculated as a measure of association, which was adjusted for sex and age in a logistic regression. Sensitivity analysis was performed by resampling (bootstrap).

RESULTS: The mean age of the participants was 35.7 ± 19.0, which was composed by 168 men, 31.7% by blacks / browns / indigenous people and 71.4% were not in high school. The prevalence of thrombocytopenia was 40.3% (95% CI 35.5 - 45.3%). The ensuing factors indicated association with thrombocytopenia: male, OR 1.77 (95% CI, 1.16-2.71, p = 0.001); Age between 46-54 years, OR 2.20 (95% CI 1.15-4.21, p = 0.001); Age ≥ 65 years, OR 3.02 (95% CI 1.40-6.50, p = 0.001). Ethnicity factors and schooling are not statistically significant. The results showed an important association in patients with leukopenia OR 6.85 (95% CI 4.27 - 10.99, p <0.001) and with high Corpuscular Hemoglobin (HCM) OR 2.00 (95% CI 1.29 - 3,12, p = 0.001). The results become significant after sensitivity analysis.

CONCLUSION: The development of thrombocytopenia is associated with males and the elderly. Patients with leukopenia and high HCM, greater chance of developing thrombocytopenia.

KEY WORDS: *Aedes aegypti*, thrombocytopenia, public health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mapa da população sob risco de transmissão de dengue e com áreas de atividade epidêmica.....	13
Figura 2: Ciclo de vida do <i>Aedes aegypti</i>	15
Figura 3: Período de incubação extrínseco e intrínseco do DENV.	17
Figura 4: Classificação da dengue de acordo com sinais e sintomas.	18
Figura 5: Infecção primária e secundária pelo vírus da dengue.	21
Figura 6: Localização do município de Campinas, São Paulo	21
Figura 7: Valores mínimos e máximos de eritrocitários, conforme faixa etária e sexo masculino e sexo feminino.	23
Figura 8: Processo de composição da amostra.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes com dengue confirmado associadas à plaquetopenia	28
Tabela 2: Alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmado associados à plaquetopenia.....	29
Tabela 3: Valores das alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmada associadas à plaquetopenia.	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
=	Igual
%	Porcentagem
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DENV	Vírus da dengue
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Teste Imonuenzimático)
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
IC 95%	Intervalo de confiança à 95%
IFN - γ	Interferon gama
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo interquartil
IL	Interleucina
Kb (=kbp)	<i>Kilo</i> (quilo) pares de bases
LMC	Laboratório Municipal de Campinas
NS1	<i>Non-structural Protein 1</i> (Proteína Não - Estrutural 1)
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de chances)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDF	<i>Portable Document Formate</i> (Formato Portátil de Documento)

RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i> (Ampla Distribuição das Células Vermelhas)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Ácido Ribonucleico)
RT - PCR	<i>Reverse Transcriptase follow Polymerase Chain Reaction</i> (Transcriptase Reversa seguida Reação em Cadeia da Polimerase)
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificações
SLEV	<i>Saint Louis Encephalitis Virus</i> (Vírus da encefalite de Saint Louis)
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VCM	Volume Corpuscular Médio
WNV	<i>West Nilo Virus</i> (Vírus oeste do Nilo)
YFV	<i>Yellow Fever Virus</i> (Vírus da febre amarela)
ZIKV	<i>Zika Virus</i> (Vírus zika)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
2.1 Histórico	12
2.2 Contexto atual e dados epidemiológicos da dengue.....	12
2.3 Aspectos do vírus	14
2.4 Interação do vírus com o vetor	15
2.5 Interação do vírus com humanos.....	16
2.6 Classificação clínica da Dengue.....	17
2.7 Fases da Dengue.....	17
2.8 Aspectos laboratoriais	20
2.9 Hipótese e justificativa	23
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral.....	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
4. MÉTODO.....	21
4.1 Delineamento do estudo	21
4.2 Cenário	21
4.3.1 Critérios de elegibilidade	22
4.3.1.1 Critério de inclusão	22
4.3.1.2 Critério de exclusão.....	22
4.4 Variáveis	22
4.8 Análise estatísticas	25
4.9 Aspectos éticos e potenciais conflito de interesse.....	25
5. RESULTADOS	26
5.1 Composição da amostra	26
5.2 Análise de sensibilidade	27

6. DISCUSSÃO.....	32
6.1 Limitações	32
7. CONCLUSÃO	36
8. LIMITAÇÕES E FORÇAS DESTE ESTUDO.....	37
9. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXO.....	49
ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A Infecção por dengue ocorre por meio da transmissão de um dos sorotipos do vírus (DENV 1-4) pelo mosquito *Aedes aegypti*. Qualquer dos quatros sorotipos podem causar infecção assintomática ou com sintomas clássicos da dengue, como febre associada à dores, até manifestações mais graves, com alteração da permeabilidade do endotélio vascular, extravasamento de plasma, diminuição dos níveis de plaquetas, hemorragias, diminuição da pressão arterial à níveis perigosamente baixos, choque e óbito (WHITEHORN, 2010; CHEN, WILSON, 2010).

As plaquetas são importantes componentes sanguíneos conhecidas pela sua atuação na coagulação. Pacientes com dengue tendem a desenvolver a plaquetopenia durante a infecção, ficando vulneráveis às manifestações hemorrágicas e outras complicações graves da dengue (RANJIT, KISSON, 2011; VITA et al., 2009).

Sabe-se que o DENV pode causar depressão da medula óssea, diminuindo a produção de plaquetas, infectar diretamente os megacariócitos ou liberar anticorpos que atacam plaquetas, destruindo-as (LIN et al., 1989; GOMBER et al., 2001; GARCIA, MORALES, HUNTER, 1995; LIN et al., 2001).

Vários estudos identificam alterações hematológicas em pacientes com dengue. As principais alterações relatadas incluem plaquetopenia, variando entre 40 – 79% (AYYUB et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2009; ARAGAO et al., 2013) dos pacientes com dengue, leucopenia, entre 30 – 69% (OLIVEIRA et al. 2009; WICHMANN et al., 2016) e alterações em linfócitos, variando entre linfocitose (ARAGAO et al., 2013) a linfocitopenia (OLIVEIRA et al., 2009).

A relação entre plaquetopenia e outras alterações hematológicas ainda não estão completamente estudadas. Alguns autores (VITA et al., 2009; LIN et al., 1989; GOMBER et al., 2001; GARCIA, MORALES, HUNTER, 1995; LIN et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2009; ARAGAO et al., 2013; WICHMANN et al., 2016; LEE et al., 2008; CHADWICK et al., 2006; GREGORY et al., 2010; BIWAS et al., 2012; PONE et al., 2016; SOSOTHIKULL; THISYAKORN; THISYAKORN, 2015; SANTOS et al., 2016), apontam para um padrão de comportamento clínico laboratorial mas não estabelecem claramente esta relação.

Esta dissertação se propôs verificar se existe relação entre plaquetopenia e alterações hematológicas e outros fatores como idade, sexo e raça em pacientes com dengue.

7. CONCLUSÃO

1. O sexo e a idade são os principais fatores que se relacionam a plaquetopenia em casos confirmados de dengue.

2. Quando um indivíduo infectado pelo vírus da dengue têm leucopenia, ele apresenta sete vezes mais chances de desenvolver a plaquetopenia, sendo esta a principal alteração hematológica associada ao desenvolvimento de plaquetopenia em pacientes confirmado com dengue.

3. A Hemoglobina Corpuscular Média também foi outra alteração hematológica associada à plaquetopenia em casos confirmados de dengue. Embora não seja uma alteração frequentemente observada, à sua relação com o aumento das chances de desenvolver a plaquetopenia, observadas neste estudo, indicam a possibilidade dela ser usada como um parâmetro diferencial durante o diagnóstico clínico em infecções por dengue.

REFERÊNCIAS

- ALHOOT, M. A.; WANG, S. M.; SEKARAN, S. D. Inhibition of dengue virus entry and multiplication into monocytes using RNA interference. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, n. 11, p. e1410, 2011.
- ALI, N. et al. Haemorrhagic manifestations and utility of haematological parameters in dengue fever: a tertiary care centre experience at Karachi. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 39, n. 11-12, p. 1025-1028, 2007.
- ALOIA, A. L. et al. Dengue virus-induced inflammation of the endothelium and the potential roles of sphingosine kinase-1 and microRNAs. *Mediators of Inflammation*, v. 2015, 2015.
- ARAGÃO, E. P. S. et al. Estudo das alterações hematológicas dos pacientes com diagnóstico sorológico de dengue de um hospital privado em Santos–SP. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 9, n. 16, p. 10-17, 2013.
- AYE, K. S. et al. Pathologic highlights of dengue hemorrhagic fever in 13 autopsy cases from Myanmar. *Human Pathology*, v. 45, n. 6, p. 1221-1233, 2014.
- AYYUB, M. et al. Characteristics of dengue fever in a large public hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, v. 18, n. 2, p. 9-13, 2006.
- AZEREDO, E. L. et al. Activated peripheral lymphocytes with increased expression of cell adhesion molecules and cytotoxic markers are associated with dengue fever disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 4, p. 437-449, 2006.
- BARROS, L. P. S. et al. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. 2008.
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BISWAS, H. H. et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 6, n. 3, p. e1562, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Fundação Nacional de Saúde. Dengue. Guia de vigilância epidemiológica*. FUNASA, Brasília, p. 201-230, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Dengue: Vírus e Vetor*. 2017a. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/aedesvetoredoenca.html>>. Acesso em: 12/03/2017.

- BRASIL. Ministério da Saúde. *Idosos apresentam 12 vezes mais riscos de morrer por dengue*. Publicado em: 10 de out. 2013b. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/32182-idosos-apresentam-12-vezes-mais-risco-de-morrer-por-dengue>>. Acesso em 26 de abr. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2015*. 2016a. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>>. Acesso em: 07 de jan. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Dengue: descrição da doença*. 2017b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/descricao-da-doenca-dengue>>. Acesso em: 11 de mar. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Informações Técnicas da Dengue*. 2017c. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas-dengue>>. Acesso: 13 de mar. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança*. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. 80 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança*. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 58 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 50 de 2014*. 2015b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/19/2014-042-ok-50.pdf>. Acesso em: 01 de set. de 2015.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção da população do Brasil e das Unidades Federativas 2015*. 2015a. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso: 31/08/2015.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *São Paulo >> Campinas >> Histórico*. 2017d. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/KUW>> Acesso em: 06 de mar. 2017.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Campinas*. 2017e Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/sp/campinas/panorama>>. Acesso em: 07/03/2017.

- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *São Paulo >> Campinas>> IDHM*. 2017f. Disponível em:<<http://cod.ibge.gov.br/TGP>>. Acesso em: 16/03/2017.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Campinas >> infográficos >> estabelecimentos de saúde e morbidade hospitalar*. 2017g. Disponível em:<<http://cod.ibge.gov.br/1N1N07/042017>>. Acesso em: 06 de mar. 2017.
- CÂMARA, F. P. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, n. 2, p. 192-196, 2007.
- CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY. *Dengue*. 2014. Disponível em:<<http://www.kidsnewtocanada.ca/conditions/dengue>>. Acesso em 15 de mar. 2017.
- CARDIER, J. E. et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF- α in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine*, v. 30, n. 6, p. 359-365, 2005.
- CARLOS, C. C. et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 73, n. 2, p. 435-440, 2005.
- CARMO, A. M. S. et al. Maintenance of demographic and hematological profiles in a long-lasting dengue fever outbreak: implications for management. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 5, n. 1, p. 84, 2016.
- CHADWICK, D. et al. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *Journal of Clinical Virology*, v. 35, n. 2, p. 147-153, 2006.
- CHATERJI, S. et al. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *The American journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 84, n. 2, p. 224-228, 2011.
- CHEN, L. H.; WILSON, M. E. Dengue and chikungunya infections in travelers. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 23, n. 5, p. 438-444, 2010.
- DEPARIS, X. et al. Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97-description and analysis in a prospective study. *Tropical Medicine and International Health*, v. 3, n. 11, p. 859-865, 1998.
- DURBIN, A. P. et al. Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. *Virology*, v. 376, n. 2, p. 429-435, 2008.

- FIEBACH, N. H. et al. (Ed.). Principles of ambulatory medicine. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2007.
- FIGUEIREDO, L. T. M.. Dengue in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 3, p. 285-285, 2012.
- FIGUEIREDO, R. M. P. de et al. Doenças exantemáticas e primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n. 6, p. 476-479, 2004.
- GARCIA, S.; MORALES, R.; HUNTER, R. F. Dengue fever with thrombocytopenia: studies towards defining vulnerability of bleeding. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, v. 87, n. 1-2, p. 2-7, 1994.
- GOMBER, S. et al. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever--a reappraisal. *Indian Pediatrics*, v. 38, n. 5, p. 477-481, 2001.
- GOULD, E. A.; SOLOMON, T. Pathogenic flaviviruses. *The Lancet*, v. 371, n. 9611, p. 500-509, 2008.
- GREEN, S.; ROTHMAN, A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Current Opinion In Infectious Diseases*, v. 19, n. 5, p. 429-436, 2006.
- GREGORY, C. J. et al. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area—Puerto Rico, 2007–2008. *THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*, v. 82, n. 5, p. 922-929, 2010.
- GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.
- GUBLER, D. J. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Tropical Medicine And Health*, v. 39, n. 4SUPPLEMENT, p. S3-S11, 2011.
- GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends In Microbiology*, v. 10, n. 2, p. 100-103, 2002.
- GUZMÁN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, v. 8, p. S7-S16, 2010.
- GUZMÁN, M. G. et al. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International journal of infectious diseases*, v. 6, n. 2, p. 118-124, 2002.
- GUZMÁN, M. G. et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 8, p. e811, 2010.

- GUZMÁN, M. G.; GARCÍA, G.; KOURÍ, G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue: un problema de salud mundial. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, v. 60, n. 1, p. 0-0, 2008.
- GUZMÁN, M G.; KOURI, G. Advances in dengue diagnosis. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology*, v. 3, n. 6, p. 621, 1996.
- GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: an update. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2002.
- HATHIRAT, P. et al. Abnormal hemostasis in dengue hemorrhagic fever. *The Southeast Asian Journal Of Tropical Medicine And Public Health*, v. 24, p. 80-85, 1992.
- HIEN, T. T. et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 83, n. 4, p. 774-780, 2010.
- HOTTZ, E. et al. Platelets in dengue infection. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, v. 8, n. 1, p. e33-e38, 2011.
- ITODA, I. et al. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 75, n. 3, p. 470-474, 2006.
- KALAYANAROOJ, S. et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases*, v. 176, n. 2, p. 313-321, 1997.
- KOTEPUI, M. et al. Differentiating between dengue fever and malaria using hematological parameters in endemic areas of Thailand. *Infectious Diseases Of Poverty*, v. 6, n. 1, p. 27, 2017.
- KRISHNAMURTI, C. et al. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 66, n. 4, p. 435-441, 2002.
- KUHN, R. J. et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, v. 108, n. 5, p. 717-725, 2002.
- KUTSUNA, S. et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 21, n. 4, p. 272-276, 2015.
- LA RUSSA, V. F.; INNIS, B. L. 11 Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillière's clinical haematology*, v. 8, n. 1, p. 249-270, 1995.
- LEE, V. J. et al. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults. *Journal of Clinical Virology*, v. 42, n. 1, p. 34-39, 2008.

- LIN, C. F. et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *Journal of medical virology*, v. 63, n. 2, p. 143-149, 2001.
- LIN, S. F. et al. Hematological aspects of dengue fever. *Gaoxiong yi xue ke xue za zhi= The Kaohsiung journal of medical sciences*, v. 5, n. 1, p. 12-16, 1989.
- LORGA FILHO, A. M. et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 101, n. 3, p. 1-95, 2013.
- MACKENZIE, J. M.; JONES, M. K.; YOUNG, P. R. Immunolocalization of the dengue virus nonstructural glycoprotein NS1 suggests a role in viral RNA replication. *Virology*, v. 220, n. 1, p. 232-240, 1996.
- MARTINA, B. E. ; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 4, p. 564-581, 2009.
- MICHELSON, A. D. Platelets. Amsterdam, the Netherlands, and Boston, Mass. 2007.
- MONCAYO, A. C. et al. Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, n. 10, p. 1790, 2004.
- MORAIS, V. M. S. Dosagem da IgA sérica por ELISA de captura para o diagnóstico de dengue. 2013.
- MORSHED, S.; TORNETTA, P.; BHANDARI, M.. Analysis of observational studies: a guide to understanding statistical methods. *Journal of Bone & Joint Surgery*, v. 91, n. Supplement 3, p. 50-60, 2009.
- NAKAO, S.; LAI, C. J.; YOUNG, N. S. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines [see comments]. *Blood*, v. 74, n. 4, p. 1235-1240, 1989.
- NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Interpretação Laboratorial do Hemograma. São José do Rio Preto, 2008.
- NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 96, n. 7, p. 925-926, 2001.
- NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 16, n. 1, p. 205-211, 2000.
- OISHI, K. et al. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *Journal Of Infection And Chemotherapy*, v. 13, n. 3, p. 125-133, 2007.

- OLIVEIRA, E. C. L. et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(6):682-685, nov-dez, 2009.
- OOI, E. E.; GOH, K. T.; GUBLER, D. J. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 6, p. 887, 2006.
- PAESSLER, S.; WALKER, D. H. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 8, p. 411-440, 2013.
- PETERSEN, L. R. et al. Zika virus. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 16, p. 1552-1563, 2016.
- PONE, S. M. et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, v. 92, n. 5, p. 464-471, 2016.
- POTTS, J. A. et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 83, n. 4, p. 781-788, 2010.
- POTTS, J. A.; ROTHMAN, A. L. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Tropical Medicine & International Health*, v. 13, n. 11, p. 1328-1340, 2008.
- PULL, L. et al. Differential diagnosis of dengue fever: beware of measles!. *Journal Of Travel Medicine*, v. 19, n. 4, p. 268-271, 2012.
- RANJIT, S.; KISSOON, N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 12, n. 1, p. 90-100, 2011.
- RATHAKRISHNAN, A. et al. Cytokine expression profile of dengue patients at different phases of illness. *Plos One*, v. 7, n. 12, p. e52215, 2012.
- SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. Introdução à virologia humana. *Grupo Gen-Guanabara Koogan*, 2000.
- SÃO PAULO (Estado). Empresa Paulista de Planejamento Metropolitano S/A (EMPLASA). *Região Metropolitana de Campinas*. 2017. Disponível <<https://www.emplasa.sp.gov.br/RMC>> Acesso em: 06 de mar. 2017.
- SCHMITTGEN, T. D.; LIVAK, K. J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nature protocols*, v. 3, n. 6, p. 1101-1108, 2008.
- SHAH, I.; KATIRA, B. Clinical and laboratory profile of dengue, leptospirosis and malaria in children: a study from Mumbai. *Archives Of Disease In Childhood*, v. 92, n. 6, p. 561-561, 2007.

- SHEPARD, D.S. et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 16, n. 8, p. 935-941, 2016.
- SIMMONS, C. P. et al. Therapeutics for dengue: recommendations for design and conduct of early-phase clinical trials. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 6, n. 9, p. e1752, 2012.
- SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de pediatria*, v. 83, n. 2, p. S22-S35, 2007.
- SOSOTHIKUL, D.; THISYAKORN, U.; THISYAKORN, C. Hemostatic studies in dengue patients. *The Southeast Asian Journal Of Tropical Medicine And Public Health*, v. 46, p. 43-45, 2014.
- SRICHAIKUL, T.; NIMMANNITYA, S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, v. 13, n. 2, p. 261-276, 2000.
- SUAYA, J. A. et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 80, n. 5, p. 846-855, 2009.
- TOLLE, M. A. Mosquito-borne diseases. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, v. 39, n. 4, p. 97-140, 2009.
- TSAI, T. F.; VAUGHN, D. W.; SOLOMON, T. Flaviviruses (Yellow fever, Dengue, Dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St Louis encephalitis, tick-borne encephalitis). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. th ed, Elsevier, Philadelphia, p. 1927-1950, 2005.
- TSAI, T. Yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-born encephalitis. *G. Mandell, J. Bennett, & R. Dolin*, p. 1714-1731, 2000.
- USA. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Diagnostic testing - Bad Practice*. 2016f. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page73579.html>>. Acesso em: 17 de mar. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Dengue Diagnóctic Testing*. 2016d. Disponível: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53669.html>>. Acesso em: 14 de mai. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Dengue Virus and Dengue. Mosquito - borne Transmission*. 2017a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page73579.html>>. Acesso em: 17 de mar. 2017.

- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Diagnostic testing - Best Practice*. 2016e. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53673.html>>. Acesso em: 17 de mar. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Public Health Image Library (PHIL) - Details*. 2016b. Disponível em:< <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=9261>>. Acesso em: 13 de mar. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. Zika. *Mosquito life Cycle*. 2016a. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/zika/pdfs/mosquitolifecycle.pdf> 19/01/2016>. Acesso em: 13 de mar. 2017.
- USA. Centers for Disease Control and Prevention. *Dengue - Infectious Disease Related to Travel*. Publicado em 19 de set. 2016c. Disponível em:<<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/dengue>>. Acesso em: 15 de mar. 2017.
- USA. Centers for Disease Control and Prevention. *Diagnosis and Treatment. Rationale for Timing Diagnosis Testing*. 2017b. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53677.html>>. Acesso em: 15 de mar. 2017
- VITA, W. P. et al. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 7, p. 11-14, 2009.
- WANG, S. et al. Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. *Virology*, v. 213, n. 1, p. 254-257, 1995.
- WHITEHORN, J.; FARRAR, J.. Dengue. *British Medical Bulletin*, 2010.
- WHITEHORN, J.; SIMMONS, C. P. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*, v. 29, n. 42, p. 7221-7228, 2011.
- WHO. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva: WHO; 1997. World Health Organization: Geneva, v. 2, 2012.
- WHO. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2009.
- WICHMANN, O. et al. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. *BMC Infectious Diseases*, v. 6, n. 1, p. 120, 2006.
- WU, S. J. L. et al. Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nature Medicine*, v. 6, n. 7, p. 816-820, 2000.
- XAVIER, A. L. R. et al. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 102, n. 2, 2014.

- ZHU, Y. et al. When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? A simulation study. *Journal Of Biomedical Informatics*, v. 56, p. 80-86, 2015.