
EPIDEMIOLOGIA E DESAFIOS

NO CONTROLE DO DENGUE

Ivan José Maciel, João Bosco Siqueira Júnior e Celina Maria Turchi Martelli¹

RESUMO

O dengue é considerado hoje um problema crescente de saúde pública mundial. Várias epidemias da doença ocorreram no Brasil nas últimas duas décadas. O país é considerado área endêmica e nele coexistem áreas de risco de dengue e de febre amarela silvestre. A presente atualização revisa as principais características epidemiológicas do dengue mundial, com foco nas peculiaridades da infecção/progressão da doença no Brasil e, de modo particular, na Região Centro-Oeste. Foram discutidas também questões relacionadas com o desafio do controle na Região Centro-Oeste e as oportunidades para investigação. A reintrodução do vetor (*Aedes aegypti*) no Brasil ocorreu entre 1976 e 1977. A cidade do Rio de Janeiro (Região Sudeste) foi considerada o ponto de partida da dispersão viral pelo litoral e para o interior desde a primeira epidemia (DENV-1) em 1986. O Brasil notifica cerca de 70% dos casos de dengue nas Américas com a co-circulação de três sorotipos do dengue (DENV-1; DENV-2 e DENV-3). A doença vem afetando principalmente a população adulta e o sistema de vigilância mostra tendência crescente à hospitalização, aumento da gravidade da doença e da incidência em crianças e adolescentes. Em 2007, no Brasil foram registrados aproximadamente 500 mil casos de dengue e 158 mortes, no ano anterior haviam sido cerca de 300 mil casos e 77 mortes. Em Goiás (Goiânia), a primeira epidemia foi registrada em 1994. Atualmente os três sorotipos co-circulam na Região Centro-Oeste. Em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, houve registro de epidemia com elevadas taxas de incidência (45.843 casos notificados). O recente aumento do número de casos da febre amarela silvestre, principalmente no estado Goiás, representa um alerta à saúde pública em relação à vigilância e ao controle vetorial.

DESCRITORES: Dengue. Epidemiologia. Brasil.

INTRODUÇÃO

O dengue é considerado a doença de transmissão vetorial com o maior crescimento no mundo. Estimam-se 80 a 100 milhões de infecções anuais, 400.000

1 Departamento de Saúde Coletiva, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência: Ivan José Maciel. E-mail: ijmaciel@cultura.com.br

Recebido para publicação em: 14/5/2008. Aceito em: 28/7/2009.

casos de febre hemorrágica do dengue (FHD) e 22.000 mortes, principalmente de crianças (Gubler, 2002; World Health Organization, 2006, Ministério da Saúde, 2008 f). É uma doença aguda, sistêmica e de etiologia viral, ocasionada por quatro espécies (vírus do dengue 1, 2, 3 e 4), do gênero *Flavivírus*, família *Flaviviridae*, as quais correspondem aos quatro sorotipos distintos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (Monath, 1996; Figueiredo, 2000; ICTV, 2008). O vírus é transmitido pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes stegomyia* que se encontra distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas (Tauil, 2001; McCall & Kittayapong, 2006; Medronho, 2006). Esse vetor está presente em mais de 100 países nas diferentes regiões do mundo: Sudeste Asiático, Américas (Sul, Central e Norte), África, Pacífico e Mediterrâneo (World Health Organization, 2000; Malavige et al., 2004; World Health Organization, 2007). Como ainda não existe vacina disponível, atualmente as medidas de prevenção da doença têm como eixo o controle vetorial (Gubler, 2002; Tauil, 2002; Stephenson, 2005). Com a ocorrência de epidemias explosivas de dengue em grandes centros urbanos, com rápida propagação viral e potencial gravidade dos casos de FHD, a doença caracteriza-se como reemergente, de alto impacto econômico e importância na saúde pública internacional (Suaya et al., 2007).

A infecção pelo vírus do dengue resulta em um amplo espectro clínico-patológico, variando de um quadro assintomático até quadros sintomatológicos de febre do dengue (FD) e quadros graves de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e Síndrome do Choque de Dengue (SCD), que podem evoluir para óbito (World Health Organization, 1997). Indivíduos infectados com um sorotipo viral adquirem imunidade duradoura específica para o tipo viral infectante, mas não para os outros três tipos. Pessoas que moram em áreas endêmicas do dengue podem apresentar várias infecções por sorotipos diferentes no decorrer da vida. Observações epidemiológicas sugerem que infecções sucessivas por diferentes sorotipos aumentam o risco de desenvolver FHD (Halstead, 1970; Halstead, 1980). No entanto, existem outras hipóteses de gravidade de quadro clínico como o subtipo viral infectante e o efeito protetor da raça negra (Clyde et al., 2006; Halstead, 2006; Sierra et al., 2007; Guilarde et al., 2008).

Na segunda metade da década de 1970, o DENV-1 foi reintroduzido nas Américas e ocorreram epidemias na América do Sul, na América do Norte e no Caribe. Nas últimas três décadas, a incidência do dengue apresenta tendência de ascensão em todas as sub-regiões, em especial no Brasil, uma vez que o país congregou, aproximadamente, 70% dos casos notificados em anos recentes (OPS, 1997; Siqueira Júnior et al., 2005).

O presente artigo de atualização tem por objetivo descrever os principais aspectos epidemiológicos do dengue, com ênfase nas peculiaridades do Brasil e, particularmente, da Região Centro-Oeste, bem como os desafios para o controle e as oportunidades de pesquisa.

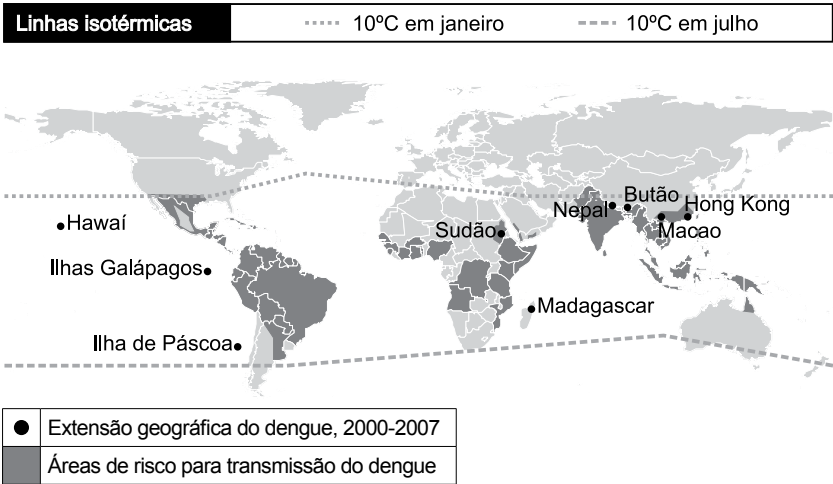
EPIDEMIOLOGIA DO DENGUE NO MUNDO

As primeiras notificações de epidemias de dengue ocorreram em 1779 e 1780 na Ásia, África e América do Norte. As ocorrências simultâneas e próximas de epidemias nos três continentes indicam que o vírus e o mosquito vetor estão distribuídos nos trópicos há mais de 200 anos (Mahmood, 2006; CDC, 2007). As epidemias de dengue tiveram início no sudeste Asiático durante e após a Segunda Guerra Mundial, nas décadas de 1940 e 1950, e se expandiram para o resto do mundo nas décadas posteriores (Pinheiro & Nelson, 1997). Os primeiros casos de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) apareceram na década de 1950, durante as epidemias nas Filipinas e na Tailândia. A partir dos anos 70, o dengue tornou-se uma das principais causas de internação e morte de crianças em alguns países da região. Atualmente, o dengue ainda afeta a maioria dos países da Ásia e representa uma das principais causas de hospitalização e morte de crianças (Halstead, 2006).

A Figura 1 mostra o mapa mundial da distribuição do *A. aegypti* no mundo, com os países das Américas Central e do Sul, da África e da Ásia incluídos entre as regiões tropical e subtropical sob risco de ocorrência de transmissão da infecção pelo vírus do dengue. Em 2007, havia estimativas de que 975 milhões a 2,5 bilhões de pessoas residiam em regiões consideradas endêmicas de dengue, principalmente em áreas urbanas, números estes que correspondiam a quase a metade da população global (Farrar et al., 2007; Nathan & Dayal-Drager, 2007). Nas últimas décadas, continua crescendo exponencialmente o número anual acumulado de casos de dengue e dengue hemorrágico notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS). No período de 2000 até 2005, o número anual acumulado de casos foi de 925.896, quase o dobro dos registros de 1990 a 1999 (479.848 casos) (Nathan & Dayal-Drager, 2007).

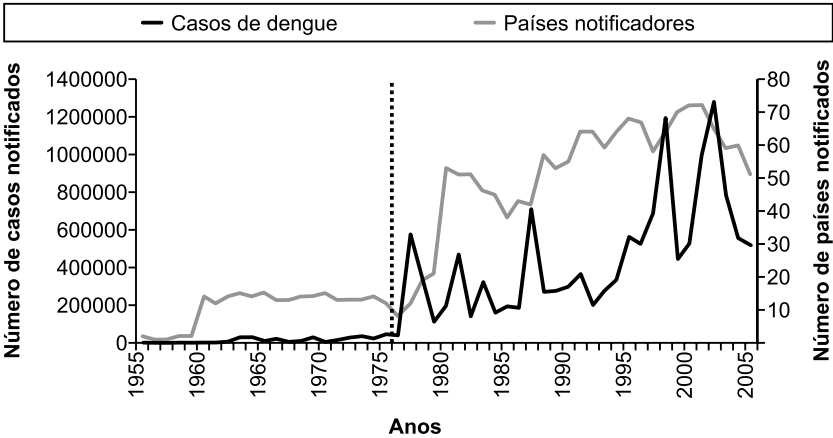
A Figura 2 apresenta a série histórica dos casos notificados anualmente durante 50 anos (1955-2005) e o número de países notificantes neste período, de acordo com a OMS. A variação cíclica (entre 3 e 6 anos) representa os anos de baixa e elevada incidência da doença (traçado preto contínuo); o traçado cinza indica o número de países notificantes (Suaya et al., 2007). A linha vertical pontilhada, no ano 1976, divide o gráfico em dois períodos: o primeiro (1955-1976), quando o número de casos era abaixo de 40.000 e menos de 15 países os notificavam à OMS; o segundo (1977-2005), quando houve um aumento abrupto da incidência de casos de dengue e também do número de países notificantes, incluindo os países das Américas. Neste último, especialmente o ano de 1979 apresentou o menor número de notificação de dengue, cerca de 110.000 casos, o que representa um contraste com o ano de 2002 com aproximadamente 1.300.000 casos (Suaya et al., 2007). O auge das notificações de dengue para a OMS foi em 2001: 69 nações do Sudeste Asiático, do Pacífico Ocidental e das Américas informaram casos de dengue. Entre 2001 e 2004, foram registradas atividades reemergentes do dengue com expansão geográfica para o Butão, o Hawai (EUA), as ilhas Galápagos (Equador), a ilha de

Páscoa (Chile), Hong Kong e Macao (China) (Nathan & Dayal-Drager, 2007). Embora a tendência seja de aumento dos casos de dengue e FHD, houve redução da taxa de letalidade no período de 2000 até 2006, comparando-se com as décadas anteriores (Nathan & Dayal-Drager, 2007).



Modificado de: OMS http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/swg_dengue_2.pdf

Figura 1. Países/áreas de risco para transmissão do dengue, 2007.



Modificado de: OMS http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/swg_dengue_2.pdf

Figura 2. Casos de dengue notificados no mundo por quinquênio, de 1955 a 2005

Em relação ao Sudeste Asiático, a Organização Mundial da Saúde estratifica os países em quatro categorias diferentes (A, B, C e D), de acordo com a gravidade clínica e o perfil epidemiológico. Na categoria A, estão os países onde o dengue constitui um grande problema de saúde pública, são registrados casos de hospitalização e morte entre crianças, a doença é endêmica em centros urbanos, ocorre circulação de múltiplos vírus e há expansão para a área rural (Indonésia, Tailândia, Sri Lanka e Timor Leste). Na categoria B, estão os países em que os ciclos epidêmicos são freqüentes, circulam múltiplos vírus e há expansão geográfica para o interior do país (Índia, Bangladesh, Maldivas). Na categoria C, são classificados os países que apresentam endemicidade incerta (Butão, cuja primeira epidemia aconteceu em 2004; Nepal notificou casos de dengue em 2006). Na categoria D, situam-se os países onde não há evidência de endemicidade, como é o caso da Coreia (World Health Organization, 2007). Esta análise regional do dengue no Sudeste Asiático, onde os quatro tipos de vírus do dengue circulam há muitos anos, reflete o processo transitório e de transformação em que se encontra o dengue como doença de massa.

Nas Américas, a reemergência do dengue ocorreu nas décadas de 1960 e 1970 e os primeiros casos de FDH, na década de 1980 (World Health Organization, 2001; Wilson et al., 2002; Guzman et al., 2003). Nos países do Sudeste Asiático, foi registrado cerca de 1,16 milhão de casos de febre hemorrágica do dengue (FHD), principalmente em crianças, ao passo que, nas Américas, foram notificados 2,8 milhões de casos de febre do dengue (FD) em adultos e aproximadamente 65.000 casos de FHD no mesmo período de cinco anos (Halstead, 2006). Na África e nos países do Mediterrâneo, estima-se que os casos de dengue registrados pelo sistema de vigilância epidemiológica sejam subnotificados, portanto não representam a situação epidemiológica (World Health Organization, 2006). Em vários países dessas regiões, foram registradas recentes epidemias de dengue (2005-2006): Madagascar, Paquistão, Arábia Saudita, Sudão e Yemen (Nathan & Dayal-Drager, 2007). A Europa é o único continente onde o dengue não é endêmico (World Health Organization, 2006).

A expansão geográfica do dengue e o aumento da incidência de casos têm sido freqüentemente relacionados a fatores climáticos, como o aquecimento global e os fenômenos *el niño* e *la niña*, que influenciam na intensidade das chuvas e produzem alterações na biodiversidade dos países em desenvolvimento, nas regiões tropicais e subtropicais, facilitando a permanência do seu principal transmissor — o *Aedes aegypti* (World Health Organization, 2004). Entretanto, a combinação de vários fatores estruturais e conjunturais favorece a expansão e a manutenção da circulação do vírus e seus vetores. A inadequada infra-estrutura básica urbana (habitação deficiente, reservatórios de água inadequados, limpeza de lixo insuficiente, etc.), decorrente sobretudo da migração rural-urbana nas últimas décadas e da ausência de políticas públicas, dificulta o controle vetorial. Outros fatores de interesse mercadológico que levam à produção de grande quantidade

de objetos e vasilhames descartáveis contribuem de maneira significativa para a dispersão do vetor. A rápida mobilidade de grupos populacionais tem sido também apontada como um fator de disseminação viral (Donalísio & Glasse, 2002; Tauil, 2002; Farrar et al., 2007).

EPIDEMIOLOGIA DO DENGUE NAS AMÉRICAS

Por mais de três décadas, em vários países das Américas a reintrodução do dengue sofreu uma grande influência do trabalho de erradicação do *A. aegypti* pelo programa de erradicação da Febre Amarela urbana no continente. Apesar do compromisso da Organização Panamericana de Saúde (OPS) e de muitos países americanos para erradicação do *A. aegypti*, apenas 21 países obtiveram êxito na eliminação do vetor em seu território no período entre 1848 e 1972 (Pinheiro & Corber, 1997; Gubler, 2005). O fato de outros países, como ilhas do Caribe, Guiana Francesa, Suriname, Venezuela e Estados Unidos, não alcançarem a erradicação do *A. aegypti* permitiu sua reinfestação em países que já o haviam erradicado. A reintrodução do dengue nas Américas começou na década de 1960 com epidemias na Venezuela e em várias ilhas do Caribe. A descontinuidade do programa no início da década de 1970 em países que já haviam erradicado levou à reinfestação de forma gradual e, em 1987, quase todos os países já estavam com *A. aegypti* em seu território, facilitando a reintrodução do dengue (Vasconcelos et al., 1999).

O DENV-1 foi reintroduzido nas Américas na década de 1970, mas foi nos últimos 22 anos que a incidência do dengue apresentou uma tendência de ascensão em todas as sub-regiões com picos epidêmicos em intervalos de 3 a 5 anos (OPS, 1997). Na década de 1980, ocorreu em Cuba (1981) a primeira epidemia de FDH nas Américas. Foram notificados cerca de 344.000 casos de dengue/FHD, com 116.143 internações, 10.312 casos graves (níveis II a IV pelo critério da OMS) e 158 óbitos. Uma segunda epidemia ocorreu na Venezuela entre 1989 e 1990, com 3.108 casos de FDH e 73 mortes. Nas Américas foram notificados, entre os anos de 1981 e 1996, aproximadamente 42 mil casos de FHD com 581 óbitos (OPS 1997). Com a reintrodução do DENV-3 em 1994 e sua expansão para os demais países da América Central, México e Brasil, surgiu uma nova onda de epidemias nas Américas (Guzman et al., 1984; Nogueira et al., 2002).

Em fevereiro de 2007, a OPS/OMS divulgou um alerta em relação às epidemias de dengue, caracterizando o período como um “ano complexo”. Em 2007, até a semana epidemiológica 39, foram notificados 630.356 casos de dengue, 12.147 casos de dengue hemorrágico e 183 mortes, o que representa uma taxa de letalidade de 1,5%. Neste mesmo período do ano anterior, 560.354 casos de dengue foram notificados, correspondendo a um aumento de 11%. No ano de 2007, ocorreram epidemias no Paraguai, Honduras, Guiana, Costa Rica e Brasil (OPS 2007). Os quatro tipos de vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) circulam na América do Norte (México) e na América do Sul (Venezuela e Colômbia).

Em dezembro de 2004, os países do Mercosul elaboraram um plano com Estratégias Integradas de Gestão para prevenção e controle do dengue com objetivo de iniciar um sistema de vigilância em regiões de fronteira. Essas iniciativas de integração de diagnóstico e serviços permitem um maior controle da dispersão do *Aedes aegypti* e da difusão dos sorotipos entre países (Ministério da Saúde, 2005; OPS, 2007a; San Martín & Brathwaite-Dick, 2007).

EPIDEMIOLOGIA DO DENGUE NO BRASIL

A reinfestação do *A. aegypti* no Brasil, a partir do biênio 1976-1977, criou o elo básico da cadeia epidemiológica para a reintrodução do dengue no país (Taulil, 2002). A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu no início da década de 1980 no estado de Roraima (DENV-1 e DENV-4) e manteve a doença circunscrita em nível regional (Osanaí et al., 1983). Após um silêncio epidemiológico, em 1986 o Rio de Janeiro foi porta de entrada para o dengue com o subtipo DENV-1 (Miagostovich et al., 1993; Nogueira et al., 2002). Este novo cenário caracterizou-se como oposto ao anterior: a localização da cidade do Rio de Janeiro próxima dos grandes centros urbanos e o intenso fluxo de pessoas, o que dificulta o controle do *Aedes*, contribuíram para a dispersão da doença para os estados do Nordeste e para sua interiorização, alcançando São Paulo, Minas, Mato Grosso do Sul e, posteriormente, outros estados, incluindo Goiás, na década de 1990 (Maciel, 1999). A situação epidemiológica se agravou com a entrada do vírus DENV-2 no Rio de Janeiro em 1990, com incidência de 613,8 casos por 100 mil habitantes e o registro dos primeiros casos de FHD (Siqueira Júnior et al., 2005). Em sequência, os vírus DENV-1 e DENV-2 foram se disseminando para outros estados do país já infestados pelo *Aedes aegypti*, aumentando o número casos de dengue e a ocorrência de epidemias (Teixeira et al., 1999; Nogueira et al., 2002). Em 1994, após 15 anos de ausência, o DENV-3 foi reintroduzido nas Américas e, em 2000, no Brasil (Nogueira et al., 2001). Na maior epidemia de dengue do Brasil, com mais de 1,2 milhão de casos notificados (2002), DENV-1, DENV-2 e DENV-3 co-circulavam (Siqueira Júnior et al., 2005; Medronho, 2006) (Figura 3).

Atualmente, o Brasil é o país das Américas mais afetado em número de casos de dengue, sendo responsável por, aproximadamente, 70% dos casos notificados. A circulação concomitante dos três sorotipos (DENV-1, DENV-2 e DENV-3) na maioria dos estados tem aumentado o número de casos graves e a taxa de hospitalização (Siqueira Júnior et al., 2005; OPS, 2007). No período de 1998 a 2002, a análise dos casos notificados de dengue e FHD, por faixa etária, detectou aumento da proporção de casos de FHD em menores de 15 anos (Amazonas), apontando para uma potencial mudança do perfil epidemiológico (Siqueira Júnior et al., 2005). Foram registrados 559.954 casos de dengue em 2007, no mesmo período do ano anterior haviam sido detectados 345.922 (Ministério da Saúde, 2008a). Este aumento está relacionado principalmente à epidemia no Mato Grosso

do Sul. Os outros quatro estados que apresentaram aumento de casos foram: Paraná, São Paulo, Pernambuco e Rio de Janeiro (Ministério da Saúde, 2008a). As mortes provocadas por dengue aumentaram de 77, em 2006, para 158, em 2007, no mesmo período (Máximo, 2007; Ministério da Saúde, 2008a). 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. Em 2007, foram notificados os primeiros casos autóctones de dengue no estado do Rio Grande do Sul. Santa Catarina é o único estado sem casos autóctones, mas com registro de 678 casos importados no ano de 2007 (Ministério da Saúde, 2008a).

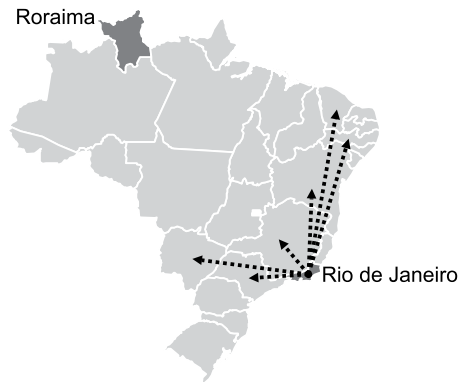


Figura 3. Porta de Entrada e interiorização do vírus do dengue no Brasil

De janeiro a abril de 2008, até a semana epidemiológica 14, o Ministério da Saúde registrou 230.829 casos suspeitos de dengue, os quais, quando comparados com os casos no mesmo período de 2007 (258.795), representam uma redução de 10,8%. A incidência da doença foi diversificada entre as cinco regiões: redução acentuada nas Regiões Sul (-72,6%) e Centro Oeste (-71,7%) e aumento nas Regiões Norte (49,3%), Nordeste (30,5 %) e Sudeste (19,8%). O estado do Rio de Janeiro notificou 37% dos casos de dengue (85.511), 64% de FHD (686), 95% dos casos de dengue com complicação-DCC (3.141) e 81% dos óbitos (43) (Ministério da Saúde 2008e). Outra importante alteração notificada por algumas Secretarias Estaduais de Saúde, pela OPS e divulgada pela imprensa diz respeito à incidência de casos graves em pacientes menores de 14 anos. O boletim da OPS de 26 de março de 2008 (EER Notícias: Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas) relata que mais de 50% dos óbitos ocorridos até aquela data haviam sido de crianças de 2 a 13 anos (OPS 2008).

Considerando toda a extensão do país, o Brasil apresenta como característica do dengue um padrão sazonal, com maior incidência nos meses mais

quentes e úmidos, o que corresponde aos primeiros cinco meses do ano (janeiro a maio) (Ministério da Saúde, 2006).

A característica epidemiológica do dengue — concentração de casos em centros urbanos — vem sendo alterada com aumento da incidência em municípios de pequeno e médio porte. Atualmente, municípios com população menor que 100.000 habitantes notificaram 52% dos casos em 2007 e 16% das notificações ocorreram em municípios com população entre 100.000 e 500.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2007; Ministério da Saúde, 2008a). A dinâmica de circulação viral e os dados de expansão do dengue para os municípios com população < 100.000 habitantes permite deduzir que a incidência do dengue e a ocorrência de surtos dependem da imunidade de grupo, da população susceptível e da densidade vetorial, conforme a teoria de transmissão dos processos infecciosos e a experiência acumulada sobre dengue no mundo (Anderson et al., 1991; Kuno, 1995; Teixeira et al., 2002).

Os resultados dos exames realizados pelos Laboratórios Centrais dos Estados (LACEN), pela Coordenação Geral de Laboratórios e pelo Instituto Evandro Chagas retratam um quadro de monitoramento da circulação viral no Brasil. Houve uma tendência de redução da circulação do DENV-1 (~3% das amostras isoladas) em anos recentes, com exceção dos estados do Pará, São Paulo, Alagoas e Distrito Federal (Ministério da Saúde, 2008a). Atualmente no Brasil, registra-se elevada incidência de casos de dengue, sorotipo DENV-3 (77% das amostras isoladas), seguidos do sorotipo DENV-2 (20% das amostras isoladas). Na Região Sul, o DENV-3 foi o único sorotipo isolado nas amostras analisadas. Os sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3 foram isolados em oito estados brasileiros (Ministério da Saúde, 2008a). A introdução e circulação do DENV-4 em países como a Venezuela e a Colômbia, que fazem fronteira e apresentam intensificação comercial com o Brasil, facilita o risco potencial de introdução desse novo sorotipo com a ocorrência de novas epidemias de dengue (OPS, 2007a).

Vale ressaltar que espécimes analisadas laboratorialmente não advêm de uma amostragem aleatória, podendo sub ou super-representar casos de maior gravidade e de diferentes procedências (Ministério da Saúde, 2008c). Em geral, os dados laboratoriais de vigilância devem ser interpretados com cautela, uma vez que refletem a capacidade de testagem dos laboratórios e as normas vigentes do programa de controle. Os resultados podem refletir a testagem prioritária de casos pré-selecionados, geralmente por critério de gravidade e/ou inconclusivos, sendo uma amostra enviesada, não representativa dos casos (Andrade et al., 1997).

EPIDEMIOLOGIA DO DENGUE NA REGIÃO CENTRO OESTE

Em 2006 e 2007, a Região Centro Oeste apresentou a maior taxa de incidência de dengue no país (453 e 827 por 100.000 hab.), com incremento superior a 80% entre 2006 e 2007. O crescimento da incidência de dengue na região em 2007 não foi homogêneo entre as diversas sub-regiões: Mato Grosso e Mato Grosso do

Sul apresentaram elevadas taxas de incidência; Goiás, média incidência e o Distrito Federal, baixa incidência (Ministério da Saúde, 2007a, Ministério da Saúde, 2008a). A concentração das notificações ocorreu no Mato Grosso do Sul (~67% dos casos) durante a epidemia de dengue ocorrida em janeiro de 2007. Goiás foi o único estado na Região Centro-Oeste que teve uma redução de 46,7% no número de casos notificados (Ministério da Saúde, 2008a). O subtipo viral predominante na região foi o DENV-3 (Ministério da Saúde, 2008a). Em 2007, registrou-se elevada incidência e/ou ocorrência de surtos de dengue nas capitais e entorno: Campo Grande (n = 45.843), Goiânia (n = 6.392), Aparecida de Goiânia (n = 3.433) e DF (n = 2.291). Evidenciou-se, portanto, a manutenção da transmissão da infecção nos centros urbanos da Região Centro-Oeste (Ministério da Saúde, 2007; Ministério da Saúde, 2008a).

As informações de 2008 do Ministério da Saúde, até a semana epidemiológica 14, mostram uma redução na incidência da Região Centro-Oeste de 71,7% dos casos de dengue, passando de elevada incidência (547 por 10⁵ habitantes) para média incidência (~155 por 10⁵ habitantes). Os estados do Mato Grosso do Sul e Mato Grosso apresentaram uma redução de 96,1% e 57,7%, respectivamente, enquanto o estado de Goiás teve um aumento de 40,8% e o Distrito Federal, de 15,4%. Neste período Goiás foi responsável por 57% das notificações da região: Goiânia - 11.984 (36,6%); Aparecida de Goiânia - 18,6%, 87% dos casos FHD (33) e 75% dos óbitos (6) (Ministério da Saúde, 2008e).

DINÂMICA E DISTRIBUIÇÃO DO DENGUE EM GOIÁS

Os primeiros casos de dengue no estado foram registrados em 1994, decorridos 13 anos da epidemia de Roraima e 8 anos da epidemia no Rio de Janeiro. Os três subtipos virais foram inicialmente detectados na capital do estado de Goiás com sequência similar à circulação viral (DENV-1, DENV-2 e DENV3), conforme havia ocorrido no Rio de Janeiro (Maciel, 1999; Nogueira et al., 2001; Siqueira Júnior et al., 2005; Feres et al., 2006a). O estado de Goiás, localizado na região central do país, sedia o Distrito Federal e é uma importante rota comercial. Esta situação contribui para um diversificado e intenso movimento de pessoas, caminhões, carros e cargas, que facilita a dispersão do vetor e propagação de doenças transmissíveis. Houve um hiato epidemiológico de aproximadamente oito anos entre a epidemia do Rio de Janeiro (1986) e a primeira epidemia em Goiás, mesmo com circulação viral em quase todos os estados vizinhos (Maciel, 1999; Siqueira Júnior, 2001; Siqueira Júnior, 2004).

A Tabela 1 mostra os principais eventos relacionados com a introdução dos vírus do dengue em Goiás, com duas fases distintas: a primeira, de baixa circulação viral, de 1994 a 2000; a segunda, de 2001 a 2008. Em 1994, ocorreu a primeira epidemia de dengue, com notificação de aproximadamente 3.500 casos de dengue clássico, com perto de 98% dos casos registrados em Goiânia (Maciel, 1999). Após

1994, registraram-se casos em municípios do interior do estado, configurando a interiorização e a disseminação da infecção. Em 1999, detectou-se, pela primeira vez em Goiânia, o DENV-2 com co-circulação simultânea dos subtipos virais DENV-1 e DENV-2 e diagnósticos dos primeiros casos de febre hemorrágica de dengue em adultos. No segundo período (2001-2008), houve aumento da incidência de casos, de internações e de FHD. Em 2002, foi registrado o maior número de casos no estado ($n = 27.635$), aproximadamente 60% em Goiânia. Configura-se nesse ano a segunda epidemia na cidade de Goiânia. O sistema de vigilância laboratorial (LACEN-GO) identificou, em 2003, o DENV-3, que passou a predominar no ano seguinte, atingindo quase 98% dos vírus isolados de pacientes (Feres et al., 2006b). Em 2006, foram notificados mais de 30 mil casos com 23 óbitos. No ano de 2007, houve redução dos casos e de óbitos ($n = 12.520$; 8 óbitos). Em ambos os períodos, o pico de ocorrência de casos coincidiu com o padrão de sazonalidade da Região Centro-Oeste, com chuvas e calor de novembro a março, período propício para o aumento da densidade vetorial (Ministério da Saúde, 2006).

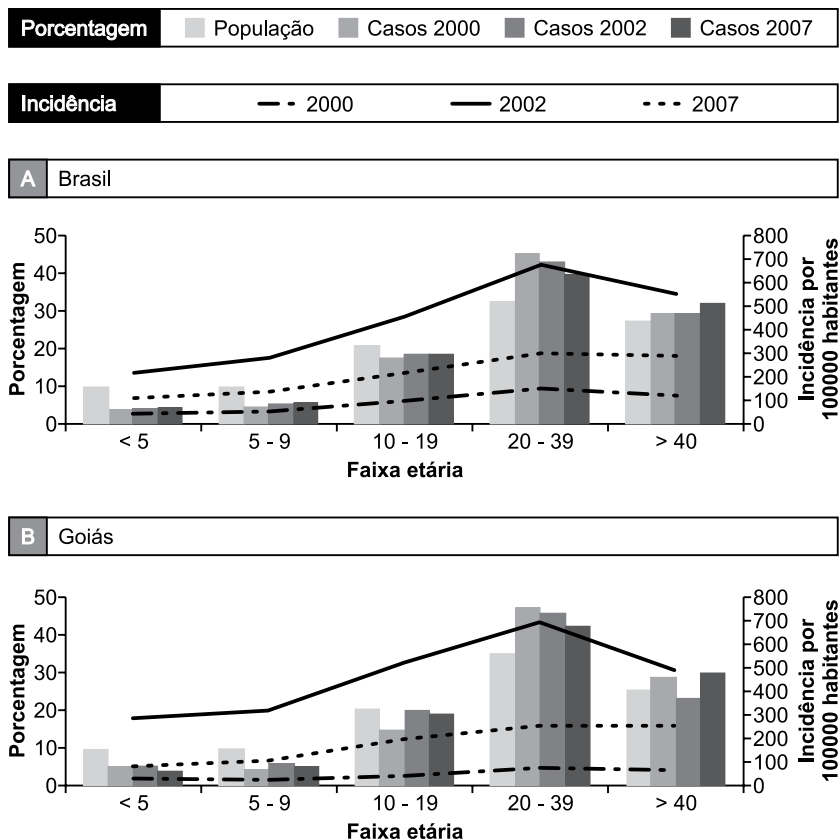
Tabela 1. Principais eventos relacionados ao dengue em Goiás, Brasil.

Ano	Eventos
1988	Deteção do vetor <i>Aedes aegypti</i>
	Baixa circulação viral
1994	Introdução do DENV-1 em Goiânia Primeira epidemia em Goiânia ($N \sim 3\,500$ casos) $\sim 98\%$ dos casos de dengue registrados no município de Goiânia
1995-1998	Interiorização do dengue. Goiânia com uma média de $\sim 37\%$ dos casos Circulação DENV-1 no estado
1999-2000	Introdução do DENV-2 em Goiânia Primeiros casos de febre hemorrágica do dengue Co-circulação DENV-1 ($\sim 83\%$) e DENV-2 ($\sim 17\%$)
	Alta circulação viral
2001	Co-circulação DENV-1 ($\sim 79\%$), DENV-2 ($\sim 21\%$). Goiânia $\sim 57\%$
2002	Introdução do DENV-3 2ª. epidemia em Goiânia ($N \sim 17\,000$) Co-circulação DENV-1 ($\sim 91\%$); DENV-2 ($\sim 6\%$); DENV-3 ($\sim 3\%$)
2003-2007	Aumento de casos com complicações, FHD e Óbitos Predomínio do DENV-3 (98% em 2007) Aumento do dengue no interior
2008	Re-circulação do DENV-2

Fontes: Ministério da Saúde; SES-Go; Lacen-Go; Feres VC et al. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003, J Clin Virol 2006.

A Figura 4A apresenta a distribuição proporcional da população brasileira por faixa etária, os casos de dengue (colunas) e as taxas de incidência por 100.000 habitantes (linha), para os anos de 2000, 2002 e 2007. A maior proporção de casos

ocorreu nas faixas de 20-39 e ≥ 40 anos, evidenciando uma predominância da doença em adultos, conforme epidemiologia do dengue no Brasil (Siqueira Júnior et al., 2005). Em Goiás, a distribuição proporcional por faixa etária foi similar à descrita para o Brasil como um todo, com maior acometimento da população adulta. Chama atenção a elevada taxa de incidência no ano de 2002 (Figura 4 B).



Fonte: Ministério da Saúde /SES-GO

Figura 4. Distribuição por faixa etária da proporção, dos casos de dengue e incidência por 100.000 habitantes

A intensidade da circulação viral foi avaliada por dois estudos de base populacional realizados na cidade de Goiânia. Em 2001, aproximadamente 1.500 habitantes foram triados sorologicamente, apresentando 29,5% de prevalência de infecção antidengue, com variação de prevalências entre 27,3% e 31,8%, de acordo com as regiões da cidade (Siqueira Júnior et al., 2004). No inquérito realizado

em 2002, aproximadamente 3.000 indivíduos foram testados sorologicamente, obtendo-se prevalência global de 37,3% (IC95% 35,5-39,1), correspondendo a um aumento de 7,8% de indivíduos infectados em intervalo de um ano (Siqueira Júnior et al., 2004). Vale ressaltar que as regiões da cidade que apresentaram baixa prevalência no ano 2001 tiveram aumento significativo no ano seguinte (2002), o que se justifica pela presença de população susceptível (Siqueira Júnior, 2004). Esta dedução é reforçada pela tendência de difusão da infecção para as áreas menos atingidas, num processo similar ao que ocorre na difusão da infecção dos grandes centros para os pequenos municípios (Ministério da Saúde, 2007b; Ministério da Saúde, 2008a).

QUESTÕES SOBRE O CONTROLE DO DENGUE E DESAFIOS REGIONAIS

Atualmente o eixo dos programas de controle do dengue tem sido o combate aos mosquitos vetores mediante a vigilância vetorial e a aplicação de inseticidas, que vem apresentando baixa eficácia e altos custos. Essas atividades de controle vetorial têm sido insuficientes para interromper o processo de transmissão (Teixeira, 1999; Barbosa da Silva et al., 2002; Tauil, 2002; Penna, 2003). Foram discutidas por Gubler (2005) diversas justificativas, incluindo as de ordem econômica, comportamental, referentes à estrutura urbana e à formulação e implementação de políticas públicas. O desenvolvimento de uma vacina contra os vírus do dengue, com eficácia e segurança, permitiria o controle da doença, de maneira semelhante ao controle da febre amarela. A OMS tem dado prioridade ao desenvolvimento de uma vacina que atenda às necessidades específicas do dengue: seja uma resposta imunológica prolongada aos quatro sorotipos, não desencadeie o mecanismo fisiopatológico responsável pelo dengue hemorrágico, não apresente toxicidade ou tenha baixa toxicidade, tenha um custo viável para aplicação em massa e estabilidade dos títulos virais em temperatura de refrigerador. Mesmo com os requisitos técnicos e operacionais, o uso em massa deveria ainda considerar os diferentes sorotipos circulantes nas diversas regiões em um país e no mundo e dever-se-ia determinar as faixas etárias prioritárias para vacinação (Stephenson, 2005; Barrett & Hombach, 2006). Antes da implementação dos ensaios preventivos para avaliação da eficácia vacinal, recomendam-se estudos de soroincidência e/ou prevalência para avaliação epidemiológica de base populacional da adequação das áreas de estudo e para definição de população alvo (Ministério da Saúde, 2006).

A confirmação de 38 casos de febre amarela silvestre em humanos, com 20 óbitos nos anos de 2007 e 2008, fez ressurgir o debate sobre a reurbanização da febre amarela no Brasil (Ministério da Saúde, 2008d). Apesar da alta cobertura vacinal contra febre amarela nas regiões sob risco, o deslocamento de pessoas não imunizadas de grandes centros urbanos, com objetivos comerciais e turísticos, pode reintroduzir o vírus da febre amarela em áreas urbanas com baixas coberturas vacinais. Teoricamente, esta situação permite criar condições de transposição do

vírus de regiões silvestres para urbanas (Tauil, 2001). Os casos recentes de febre amarela (2007-2008) ocorreram majoritariamente no estado de Goiás, onde foram registradas epizootias (isto é, mortes de macacos relacionadas a uma determinada causa). As epizootias foram consideradas como eventos sentinelas para febre amarela pelo sistema de vigilância a partir de 1999. No entanto, o Ministério da Saúde e os peritos descartaram o risco de reurbanização da febre amarela e de epidemias, em razão da alta cobertura vacinal das populações residentes em áreas de risco, das medidas preventivas adotadas, isto é, vacinação das populações de área de risco vacinadas há mais de dez anos e de viajantes. De acordo com Ministério da Saúde, a reurbanização da febre amarela apresenta probabilidade de ocorrer quando índices de infestação vetorial são superiores a 40%, conforme as evidências registradas em países da África (Ministério da Saúde, 2008b).

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é vacinar contra febre amarela a população não vacinada nos últimos dez anos, com idade acima de 9 meses, que resida nas localidades sob risco da doença ou pessoas que forem viajar para estas áreas ou países com risco de transmissão definidos pela OMS/OPS (pelo menos dez dias antes da viagem). As áreas de risco definidas pelo Ministério da Saúde são estados e municípios das Regiões Norte* (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), Nordeste (Maranhão*, Bahia e Piauí), Centro-Oeste* (Goiás, Brasília, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais – Belo Horizonte e São Paulo) e Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina).² Em 2003, o ministério publicou uma lista definindo a situação de risco da transmissão da febre amarela para todos municípios do país, que continua servindo de informação básica para os turistas e viajantes para estados com circulação viral (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fa_mun_risco.pdf) (Ministério da Saúde, 2003). A vacina utilizada no Brasil (17D), elaborada com vírus atenuado e cultivada em ovos embrionários de galinha, confere imunidade na primo- vacinação após uma semana até dez anos. Incluída no calendário básico de vacinação para crianças, elaborado pelo Ministério da Saúde, a vacina contra febre amarela é indicada a partir dos 9 meses de idade para as que residam ou que irão viajar para áreas endêmicas, áreas de transmissão e de risco potencial. Em áreas de epizootias a idade da vacinação pode ser antecipada para 6 meses. É contra-indicada para: gestantes, menores de 6 meses de idade, portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida ou neoplasias malignas (leucemia, linfomas), pacientes sob tratamento de imunossupressores e com histórico de reação anafilática após ingestão de ovo (<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/viajantes.php>) (Ministério da Saúde, 2008a). É considerada uma vacina eficaz, porém, por ser composta de vírus atenuado, pode apresentar efeitos colaterais que podem mimetizar a própria doença e levar a óbito (Vasconcelos et al., 2001).

2 Nos estados assinalados com * estão incluídos todos os municípios e a capital; nos outros, os não-assinalados, é necessário verificar quais são os municípios sob risco.

Em nível internacional, a OMS recomenda a vacinação contra a febre amarela para viajantes que se dirijam a regiões nas quais circula o vírus da doença. Essa prática já é adotada por vários países. O objetivo dessa medida preventiva é a proteção individual e o bloqueio da importação do vírus através de viajantes como fonte infectante para os vetores e primatas das regiões indenes, o que poderia se constituir em risco para a população. A revisão realizada em 2005, no Regulamento Sanitário Internacional, mantém o critério de vacinação para os países que apresentem risco de transmissão da febre amarela e a obrigatoriedade de notificação da incidência da doença para a OMS (Wilder-Smith et al., 2008). Atualmente, há livre acesso aos dados sobre febre amarela, transmissão, sintomas, vacina, efeitos colaterais, áreas de risco e dados epidemiológicos na rede de computadores pela internet. Citamos como exemplos de *sites* que podem ser pesquisados: World Health Organization/Organização Panamericana de Saúde (http://www.who.int/topics/yellow_fever/es/) (World Health Organization, 2008), com dados sobre febre amarela nas Américas e no mundo; Ministério da Saúde (<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/>) (Ministério da Saúde, 2008a) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com informações para viajantes (http://www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/febre_amarela.htm#6) (Ministério da Saúde, 2008b).

É reconhecida, em nível nacional e internacional, a importância de pesquisas sobre dengue e febre amarela por sua gravidade e interface entre os ciclos de transmissão. A falta de estudos que analisem as condições de susceptibilidade de *A. aegypti* e *A. albopictus* ao vírus da febre amarela, assim como o número de pacientes para a infestação do vetor ou o tempo do período infectante do paciente, não permitem descartar o risco de reurbanização da febre amarela (Vasconcelos, 2002). A existência de perfis epidemiológicos distintos para o dengue e a febre amarela, ocorrendo simultaneamente em várias regiões do país, exige uma nova estratégia de vigilância ativa e passiva. Organismos internacionais têm promovido encontros nos quais enfatizam a importância da produção de uma agenda de pesquisa para os próximos anos. Recentemente foi publicada uma agenda de pesquisa pelo *Grupo Científico de Trabalho em Dengue*, sob o patrocínio da OMS/TDR (http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm) (World Health Organization, 2006). Entre as linhas prioritárias encontram-se as sugestões para pesquisa sobre: redução da gravidade e letalidade dos casos, controle da transmissão vetorial e elaboração de estratégias, questões sobre a prevenção primária e secundária e políticas de saúde que contribuam para o adequado funcionamento dos serviços públicos de saúde. Uma iniciativa para acelerar o desenvolvimento, a avaliação e a introdução da vacina contra dengue é da organização denominada *Pediatric Dengue Vaccine Initiative* (PDVI) (<http://www.pdvi.org/>) (International Vaccine Institute, 2008). No Brasil, houve uma iniciativa recente (I Fórum de Ciência e Tecnologia em Dengue) para discussão de linhas de pesquisa prioritárias sobre dengue (Ministério da Saúde 2006). Foram definidas recomendações para áreas de vigilância e controle, com ênfase em estudos epidemiológicos, visando ao conhecimento dos cenários existentes para os futuros ensaios de vacina contra dengue.

Esse novo contexto epidemiológico, com áreas de infestação vetorial e co-circulação de flavivírus, representa uma ameaça nacional e internacional. Cabe, portanto, estabelecer um sistema operacional integrado de vigilância, com aprimoramento de diagnóstico rápido e seguro tanto para dengue como para febre amarela. Mesmo com a existência de uma vacina eficaz e eficiente para a febre amarela e a possibilidade do desenvolvimento de uma vacina para o dengue, é necessário um sistema eficiente de vigilância vetorial e epidemiológica para as doenças transmitidas por artrópodes e para o controle de várias outras doenças que poderão fazer parte do quadro epidemiológico nacional.

ABSTRACT

Epidemiology and challenges in dengue control

Dengue is nowadays considered a growing public health problem worldwide. Several outbreaks of dengue have occurred in Brazil in the last two decades, and the country is now considered an endemic area where risk areas for sylvatic yellow fever also coexist. The current manuscript reviews the main epidemiological features of dengue in the world focusing in the peculiarities of the infection/disease progression in Brazil and, specifically, in Central-West Brazil. Some issues related to the challenge of control in the Central-West region and the opportunities for research are also discussed. In Brazil, the re-introduction of the vector (*Aedes aegypti*) dates 1976-77. The city of Rio de Janeiro (Southeast Brazil) was considered the starting point of viral dispersion to coastal and inland areas, since the first epidemic (DENV-1) in 1986. Brazil reports approximately 70% of the dengue cases in the Americas with the co-circulation of 3 dengue subtypes (DENV-1; DENV-2 and DENV-3). The disease affects mainly the adult population and the surveillance system has detected an increasing trend to hospitalization, disease severity and incidence in children and adolescents. Approximately 500,000 of dengue cases and 158 deaths were reported in 2007 compared to approximately 300,000 and 77 deaths in the previous year in Brazil. The first epidemic in Goiás State (Central-West Brazil) was reported in 1994. Nowadays the three serotypes co-circulate with high incidence rates and a large outbreak was reported in the city of Campo Grande (Mato Grosso do Sul State) (45,843 registered cases). The recent increase in cases related to sylvatic yellow fever, mainly in Goiás State, represents a public health warning related to vector surveillance and control.

KEY WORDS: Dengue. Epidemiology. Brazil.

REFERÊNCIAS

1. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans*. Oxford University Press, New York, 1991. 757 pp.

2. Andrade ALSS, Zicker F. *Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis*. OPS/MS, Brasília, Vol 1. 1997. 182 pp.
3. Barbosa da Silva J Jr, Siqueira JB Jr, Coelho GE, Vilarinhos PT, Pimenta FG Jr. Dengue in Brazil: current situation and prevention and control activities. *Epidemiol Bull* 23: 3-6, 2002.
4. Barrett A, Hombach J. Opportunities in the development of dengue vaccines. Report of the Scientific Working Group on Dengue. TDR/SWG: 61-65, 2006.
5. CDC. Dengue Fever. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/>. Acessado em: 16 de Novembro 2007.
6. Clyde K, Kyle JL, Harris E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol* 80: 11418-11431, 2006.
7. Donalísio MR, Glasse CM. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. *Rev Bras Epidemiol* 5: 259-272, 2002.
8. Farrar JF, Gubler D, Barrera R, Guzman M, Simmons GC, Kalayanarooj, Lum, S. McCall LPJ, Lloyd L, Horstick O, Dayal-Drager R, Nathan A, Kroeger MB. Towards a global dengue research agenda. *Trop Med Int Health* 12: 695-699, 2007.
9. Feres V, Martelli C, Turchi M, Junior J, Nogueira R, Rocha B, Silva L, de Jesus Silva M, de Paula Cardoso da D. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. *J Clin Virol* 37: 179-183, 2006.
10. Figueiredo LT. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect* 2: 1643-1649, 2000.
11. Gubler D. The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Rev Panam Salud Publica* 17: 221-224, 2005.
12. 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.
13. Guilarde AO, Turchi MD, Jr JB, Feres VC, Rocha B, Levi JE, Souza VA., Boas LS, Pannuti CS, Martelli CM. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among Adults: Clinical Outcomes Related to Viremia, Serotypes, and Antibody Response. *J Infect Dis* 197: 817-824, 2008.
14. Guzman MG, Kouri G, Morier L, Soler M, Fernandez A. A study of fatal hemorrhagic dengue cases in Cuba, 1981. *Bull Pan Am Health Organ* 18: 213-220, 1984.
15. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 27: 1-13, 2003.
16. Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publica* 20: 407-416, 2006.
17. Halstead SB. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. *Yale J Biol Med* 42: 350-362, 1970.
18. Halstead SB. Dengue haemorrhagic fever--a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ* 58: 1-21, 1980.
19. International Committee on the Taxonomy of Viruses (ICTV). Disponível em: <http://www.ictvonline.org/>. Acessado em 20/07/2008.
20. International Vaccine Institute. Pediatric Dengue Vaccine Initiative. Disponível em: <http://www.pdvi.org/>. Acessado em: 31/03/2008.
21. Kuno G. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiol Rev* 17: 321-335, 1995.
22. Maciel I. *Avaliação epidemiológica do dengue no município de Goiânia no período de 1994 a 1997*. Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. 1999. 119 pp.
23. Mahmood S. Dengue: an epidemic is largely a failure in public health administration! The Role of Dhaka City Corporation, DCC of Bangladesh. *World Health & Population*, 2005. Disponível em: <http://www.longwoods.com/product.php?productid=17900> Acessado em: 31/03/2008.
24. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 80: 588-601, 2004.
25. 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> Acessado em: 16 de novembro 2007.

26. McCall P, Kittayapong P. *Control of dengue vectors: tools and strategies*. Report of the Scientific Working Group on Dengue, TDR/SWG : 110-119, 2006.
27. Medronho R. Dengue e o ambiente urbano. *Rev Bras Epidemiol* 9: 159-161, 2006.
28. Miagostovich MP, Nogueira RMR, Cavalcanti SMB, Marzochi KBF, Schatzmayr HG. Dengue epidemic in the state of Rio de Janeiro, Brazil: virological and epidemiological aspects. *Rev Inst Med trop Sao Paulo* 35: 149-154, 1993.
29. Ministério da Saúde. Lista de unidades federadas por município e área de risco para febre amarela silvestre Brasil – 2003. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/fa_mun_risco.pdf . Acessado em: 31/03/2008.
30. Ministério da Saúde. Plano Regional de Intensificação das Ações de Controle da Dengue no MERCOSUL. 2005.
31. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - 2006. Ministério da Saúde. Brasília. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_dez2006.pdf. Acessado em: 31/03/2008.
32. Ministério da Saúde. Balanço Dengue Janeiro a Setembro de 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/balanco_dengue_setembro.pdf Acessado em: 31/03/2008.
33. Ministério da Saúde. Febre amarela. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/febreamarela/viajantes.php>. 2008a. Acessado em: 31/03/2008.
34. Ministério da Saúde. Portos, Aeroportos e Fronteiras: Orientação ao Viajante Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/febre_amarela.htm#6. 2008b. Acessado em: 31/03/2008.
35. Ministério da Saúde. Dengue - I Fórum de ciência e tecnologia - Relatório Final 2006.
36. Ministério da Saúde. Sistemas de Informações Geográfica e Análise Espacial em Saúde Pública. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/serie_geoproc_vol_1.pdf. 2007b. Acessado em: 31/03/2008.
37. Ministério da Saúde Informe Epidemiológico da Dengue, Janeiro a Dezembro de 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_010208.pdf. 2008a. Acessado em: 31/03/2008.
38. Ministério da Saúde. Mortes de macaco e a prevenção da febre amarela no Brasil, 2007 e 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_epizootias_macacos_jan_2008_v2.pdf. 2008b. Acessado em: 31/03/2008.
39. Ministério da Saúde. Notícias: Nota Técnica: Recomendações para a Prevenção e o Controle da Febre Amarela. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/febreamarela/sobre.php>. 2008c. Acessado em: 31/03/2008.
40. Ministério da Saúde. Situação da Febre Amarela Silvestre no Brasil, 2007 e 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_svs_febre_amarela_14032008.pdf 2008d. Acessado em: 31/03/2008.
41. Ministério da Saúde Informe epidemiológico da Dengue, Janeiro a Abril de 2008. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=46477. 2008e. Acessado em 30/04/2008.
42. 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. Acessado em 20/07/2008
43. Monath TPH. *Flaviviruses*. Lippincott, Philadelphia, 1996. 1034 pp.
44. Nathan MB, Dayal-Drager R. Recent Epidemiological Trends, the Global Strategy and Public Health Advances in Dengue. In: UNDP UNICEF, World Bank, WHO, *Scientific working group report on dengue* 2007. p. 30-34.
45. Nogueira RM, Miagostovich MP, de Filippis AM, Pereira MA, Schatzmayr HG. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 925-926, 2001.
46. Nogueira RMP, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Dengue Viruses in Brazil. *Dengue Bulletin* 26: 77-83, 2002.
47. OPS. Resurgimiento del dengue en las Américas. *Boletín Epidemiológico* 18: 1-6, 1997.

48. OPS. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas- 2007. Disponível em: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/eid-eer-2007-09-26.htm>. Acessado em: 31/03/2008.
49. OPS. Prevenção e controle da dengue nas Américas: enfoque integrado e lições aprendidas. Disponível em: <http://www.paho.org/portuguese/gov/ce/ce140-17-p.pdf>. 2007a. Acessado em: 31/03/2008.
50. OPS. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, Región de las Américas 5: Índice principal. 2008.
51. Osanai CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, do Amaral RS, Passos AD, Tauil PL. Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 25: 53-54, 1983.
52. Penna ML. A challenge for the public health system in Brazil: dengue control. *Cad Saude Publica* 19: 305-309, 2003.
53. Pinheiro F, Nelson M. Re-emergence of dengue and emergence of dengue haemorrhagic fever in the Americas. *Dengue Bulletin* 21: 16-24, 1997.
54. San Martín JBD. La Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica* 21: 55-63, 2007.
55. Sierra B de la C, Kouri G, Guzman MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol* 152: 533-542, 2007.
56. Siqueira Júnior JB, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* 11: 48-53, 2005.
57. Siqueira Júnior JB, Martelli CM, Maciel IJ, Oliveira RM, Ribeiro MG, Amorim FP, Moreira BC, Cardoso DD, Souza WV, Andrade AL. Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. *Am J Trop Med Hyg* 71: 646-651, 2004.
58. Siqueira Júnior JB. *Vigilância do dengue: Aplicação de diagramas de Controle e Análise espacial no município de Goiânia-Goiás*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia, Goiás, Brasil. 2001.
59. Siqueira Júnior JB. *Vigilância de Dengue em área urbana: Transmissão e Análise Espacial de Dados*. Doutorado. IPTSP. UFG: Goiânia, 2004. 106 pp.
60. Stephenson JR. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ* 83: 308-314, 2005.
61. Suaya JA, Shepard DS, Beatty ME. Dengue: burden of disease and costs of illness. In UNDP, UNICEF, World Bank , WHO, *Scientific working group report on dengue*, 2007. p. 35-49.
62. Tauil P. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad Saúde Pública* 18: 867-871, 2002.
63. Tauil PL. Urbanization and dengue ecology. *Cad Saude Publica* 17 Suppl: 99-102, 2001.
64. Teixeira MG, Barreto ML, Guerra Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. *Informe Epidemiológico do SUS*, 8: 5-33, 1999.
65. Teixeira MG, Barreto ML, Costa Mda C, Ferreira LD, Vasconcelos PF, Cairncross S. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. *Trop Med Int Health* 7: 757-762, 2002.
66. Vasconcelos P. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol* 5: 244-258, 2002.
67. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, Monath TP, Rodrigues SG, Laval C, Costa ZG, Vilela MF, Santos CL, Papaiordanou PM, Alves VA, Andrade LD, Sato HK, Rosa ES, Froguas GB, Lacava E, Almeida LM, Cruz AC, Rocco IM, Santos RT, Oliva OF, Papaiordanou CM. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 358: 91-97, 2001.
68. Vasconcelos PR, APAT. Pinheiro FP, Rodrigues SG, Rosa EST, Cruz ACR, Rosa JFST. *Aedes aegypti*, Dengue and Re-urbanization of yellow fever in Brazil and other South American countries-past and present situation and future perspectives *Dengue Bulletin* 23: 55-66, 1999.
69. Wilder-Smith A, Hill DR, Freedman DO. The Revised International Health Regulations (2005): Impact on Yellow Fever Vaccination in Clinical Practice. *Am J Trop Med Hyg* 78: 359-360, 2008.
70. Wilson ME, Chen LH. Dengue in the Americas. *Dengue Bulletin* 26: 44-61, 2002.

71. World Health Organization. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases - Dengue and dengue haemorrhagic fever. Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/CSR_ISR_2000_1/en/print.html Acessado em: 31/03/2008.
72. World Health Organization. *Dengue and dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and control*. Second edition. 1997.
73. World Health Organization Report on Dengue. 2006. Disponível em: http://www.who.int/tdr/publications/publications/swg_dengue_2.htm. Acessado em: 16 de Novembro 2007.
74. World Health Organization. Dengue/DHF. Situation of Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever in the South-East Asia Region. Variable endemicity for DF/DHF in countries of SEA Region - 2007. Disponível em: http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332_1100.htm. Acessado em: 31/03/2008
75. World Health Organization. Fiebre amarilla - 2008. Disponível em: http://www.who.int/topics/yellow_fever/es/. Acessado em: 31/03/2008.
76. World Health Organization. Dengue / dengue haemorrhagic fever in the Americas. Summary of research and control in the Americas. *TDR News 64*: 12, 2001. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news64/dengue.htm>. Acessado em: 31/03/2008.
77. World Health Organization. Using climate to predict infectious diseases outbreaks: a review - 2004. Disponível em: <http://www.who.int/globalchange/publications/en/oeh0401.pdf>. Acessado em: 31/03/2008.
78. World Health Organization Impact of Dengue - 2007. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>. Acessado em: 16 de Novembro, 2007.