

DENGUE

CID 10: A90

Características gerais

Descrição

Doença febril aguda, que pode ser de curso benigno ou grave, dependendo da forma como se apresente: infecção inaparente, dengue clássico (DC), febre hemorrágica da dengue (FHD) ou síndrome do choque da dengue (SCD). Atualmente, é a mais importante arbovirose que afeta o ser humano, constituindo-se em sério problema de saúde pública no mundo. Ocorre e dissemina-se especialmente nos países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor.

Agente etiológico

É um vírus RNA. Arbovírus do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos: DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4.

Reservatório

A fonte da infecção e reservatório vertebrado é o ser humano. Foi descrito, na Ásia e na África, um ciclo selvagem envolvendo macacos.

Vetores

São mosquitos do gênero *Aedes*. A espécie *Ae. aegypti* é a mais importante na transmissão da doença e também pode ser transmissora da febre amarela urbana. O *Aedes albopictus*, já presente nas Américas, com ampla dispersão em todas as regiões do Brasil, é o vetor de manutenção da dengue na Ásia, mas, até o momento, não foi associado à transmissão da dengue nas Américas.

Modo de transmissão

A transmissão se faz pela picada dos mosquitos *Ae. aegypti*, no ciclo ser humano – *Ae. aegypti* – ser humano. Após um repasto de sangue infectado, o mosquito está apto a transmitir o vírus, depois de 8 a 12 dias de incubação extrínseca. A transmissão mecânica também é possível, quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro suscetível próximo. Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem por intermédio de fontes de água ou alimento. Há relatos de casos de transmissão vertical (gestante - bebê) do vírus DENV-2, ocorridos na Tailândia e Malásia.

Período de incubação

Varia de 3 a 15 dias, sendo em média de 5 a 6 dias.

Período de transmissibilidade

O período de transmissibilidade da doença compreende dois ciclos: um intrínseco, que ocorre no ser humano, e outro extrínseco, que ocorre no vetor.

A transmissão do ser humano para o mosquito ocorre enquanto houver presença de vírus no sangue do ser humano (período de viremia). Esse período começa 1 dia antes do aparecimento da febre e vai até o 6º dia da doença.

No mosquito, após um repasto de sangue infectado, o vírus vai se localizar nas glândulas salivares da fêmea do mosquito, onde se multiplica depois de 8 a 12 dias de incubação. A partir desse momento, é capaz de transmitir a doença e assim permanece até o final de sua vida (de 6 a 8 semanas).

Suscetibilidade e imunidade

A suscetibilidade ao vírus da dengue é universal. A imunidade é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). Entretanto, a imunidade cruzada (heteróloga) existe temporariamente. A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser primária e secundária. A resposta primária ocorre em pessoas não expostas anteriormente ao *flavivírus*, no qual o título dos anticorpos se eleva lentamente. A resposta secundária ocorre em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que tiveram infecção prévia por *flavivírus*, no qual o título de anticorpos se eleva rapidamente, atingindo níveis altos.

A suscetibilidade, em relação à FHD, não está totalmente esclarecida. Três teorias mais conhecidas tentam explicar sua ocorrência:

- **teoria de Rosen** – relaciona o aparecimento de FHD à virulência da cepa infectante, de modo que as formas mais graves sejam resultantes de cepas extremamente virulentas;
- **teoria de Halstead** – relaciona a FHD com infecções sequenciais por diferentes sorotipos do vírus da dengue. Nessa teoria, a resposta imunológica, na segunda infecção, é exacerbada, o que resulta numa forma mais grave da doença;
- **teoria integral de multicausalidade** – tem sido proposta por autores cubanos, segundo a qual se aliam vários fatores de risco às teorias de infecções sequenciais e de virulência da cepa. A interação dos fatores de risco, a seguir listados, promoveria condições para a ocorrência da FHD:
 - › fatores individuais – menores de 15 anos e lactentes, adultos do sexo feminino, raça branca, bom estado nutricional, presença de enfermidades crônicas (alergia, diabetes, hipertensão, asma brônquica, anemia falciforme), preexistência de anticorpos, intensidade da resposta imune anterior;
 - › fatores virais – sorotipos circulantes e virulência das cepas;
 - › fatores epidemiológicos – existência de população suscetível, circulação simultânea de dois ou mais sorotipos, presença de vetor eficiente, alta densidade vetorial, intervalo de tempo calculado de 3 meses e 5 anos entre duas infecções por sorotipos diferentes, sequência das infecções (DEN-2 secundário aos outros sorotipos), ampla circulação do vírus.

Aspectos clínicos e laboratoriais

Manifestações clínicas

A infecção por dengue causa uma doença cujo espectro inclui desde formas oligo ou assintomáticas até quadros com hemorragia e choque, podendo evoluir para o óbito.

Dengue clássico (DC) – a primeira manifestação é a febre alta (39° a 40°C), de início abrupto, seguida de cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retroorbital, náuseas, vômitos, exantema, prurido cutâneo. Hepatomegalia dolorosa pode ocorrer, ocasionalmente, desde o aparecimento da febre. Alguns aspectos clínicos dependem da idade do paciente. Desse modo, dor abdominal generalizada tem sido observada, mais frequentemente entre crianças, e manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, e metrorragia, têm sido relatadas mais frequentemente entre adultos, ao fim do período febril. A doença tem duração de 5 a 7 dias, mas o período de convalescença pode ser acompanhado de grande debilidade física, e prolongar-se por várias semanas.

Febre hemorrágica da dengue (FHD) – os sintomas iniciais são semelhantes aos do DC, porém há um agravamento do quadro, geralmente entre o 3° ou 4° dia de evolução, com aparecimento de manifestações hemorrágicas e colapso circulatório. A fragilidade capilar é evidenciada pela positividade da **prova do laço**. Outras manifestações hemorrágicas incluem petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia, hemorragia em diversos órgãos (gastrointestinal, intracraniana,

etc.) e hemorragia espontânea pelos locais de punção venosa. Nos casos graves de FHD, o choque geralmente ocorre entre o 3º e 7º dias de doença, geralmente precedido por dor abdominal. O choque é decorrente do aumento de permeabilidade vascular, seguida de extravasamento plasmático (evidenciado por hemoconcentração, derrames cavitários e hipoalbuminemia) e falência circulatória. É de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada. Caracteriza-se por pulso rápido e fraco, com diminuição da pressão de pulso e arterial, extremidades frias, pele pegajosa e agitação. Alguns pacientes podem ainda apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade.

A **prova do laço**, que não pode ser realizada com garrote ou torniquete, consiste em se obter, por meio do esfigmomanômetro, o ponto médio entre a pressão arterial máxima e mínima do paciente, mantendo-se essa pressão por 5 minutos (no adulto) e 3 minutos (na criança); quando positiva, aparecem petéquias sob o aparelho ou abaixo do mesmo. Se o número de petéquias for de 20 ou mais (em adultos) e 10 ou mais (em crianças), em um quadrado com 2,5cm de lado, a prova é considerada positiva.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição de FHD é baseada em critérios clínicos e laboratoriais. Após o preenchimento desses critérios, os casos devem ser classificados quanto à gravidade de acordo com as categorias abaixo.

- **Grau I** – preenche todos os critérios de FHD, sendo que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- **Grau II** – preenche todos os critérios de FHD, com presença de manifestações hemorrágicas espontâneas (sangramentos de pele, petéquias, epistaxe, gengivorragia e outros);
- **Grau III** – preenche todos os critérios de FHD e apresenta colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;
- **Grau IV** – preenche todos os critérios de FHD e apresenta choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptíveis.

Os graus III e IV também são chamados síndrome do choque da dengue (SCD).

Para uma melhor compreensão, o espectro da febre hemorrágica da dengue está indicado na Figura 1.

Diagnóstico diferencial

Dengue clássico (DC) – a dengue tem um amplo espectro clínico, mas as principais doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial são: gripe, rubéola, sarampo e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas. Além das doenças citadas, outros agravos devem ser considerados de acordo com a situação epidemiológica da região.

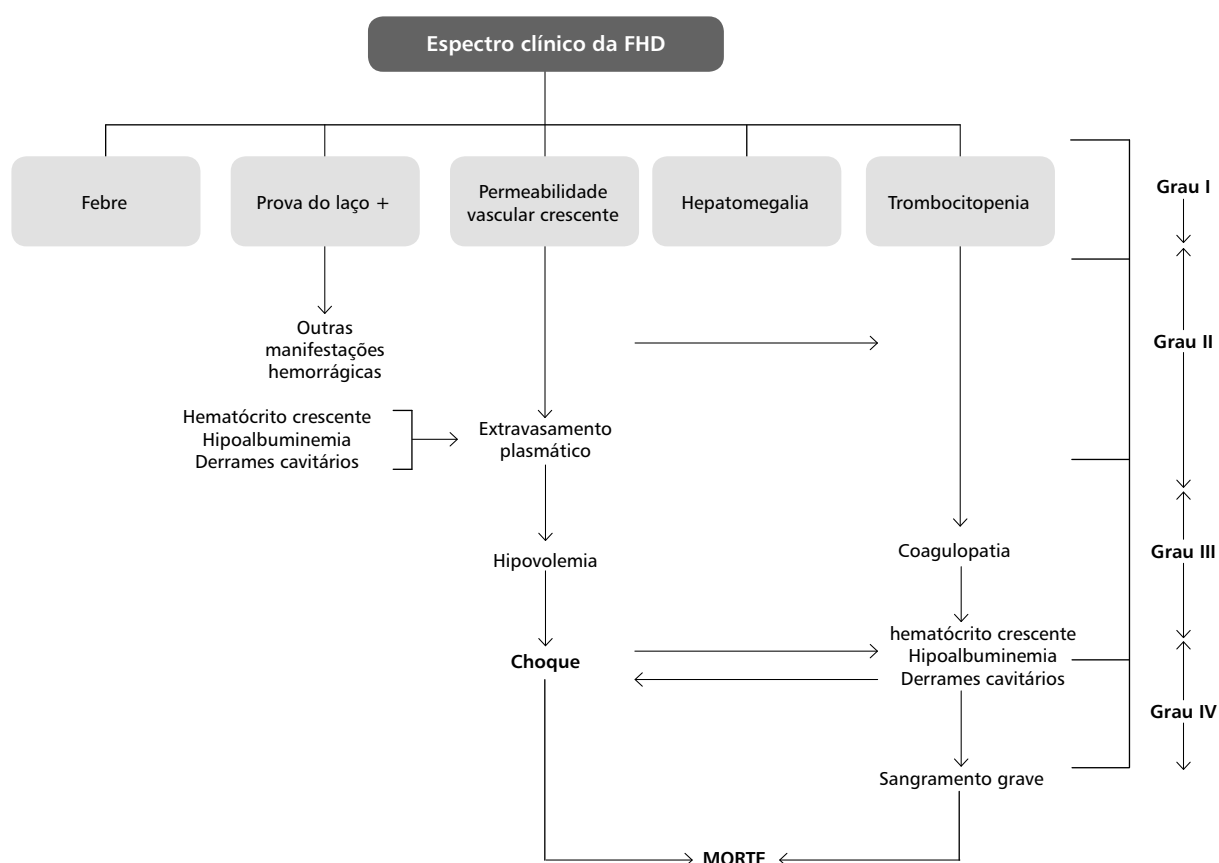
Febre hemorrágica da dengue (FHD) – no início da fase febril, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras infecções virais e bacterianas e, a partir do 3º ou 4º dia, com choque endotóxico decorrente de infecção bacteriana ou meningococcemia. Outras doenças com as quais deve-se fazer o diagnóstico diferencial são: leptospirose, febre amarela, malária, hepatite infecciosa, influenza, bem como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos.

Diagnóstico laboratorial

Exames específicos – pesquisa de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA); pesquisa de vírus (tentativa de isolamento viral); pesquisa de genoma do vírus dengue (RT-PCR); pesquisa de antígeno NS1; ou ainda estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica.

Exames inespecíficos – hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de albumina são os mais importantes para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme, sangramento, e para pacientes em situações especiais, como criança, gestante, idoso (>65 anos), portadores de hipertensão arterial, diabetes melitus, asma brônquica, alergias, doença hematológica ou renal crônicas, doença severa do sistema cardiovascular, doença ácido-péptica ou doença auto-imune. Sua interpretação está descrita no Anexo A.

Figura 1. Espectro da febre hemorrágica da dengue



Fonte: Adaptado da OMS, 2001

Tratamento

O tratamento baseia-se principalmente em hidratação adequada, levando em consideração o estadiamento (Grupo A, B, C e D) da doença, segundo os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, para decidir condutas, bem como o reconhecimento precoce dos sinais de alarme (Anexo B). É importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático para correção rápida com infusão de fluidos. Quanto ao tipo de unidade de saúde para o atendimento dos pacientes de dengue, deve-se levar em consideração o estadiamento da doença, seguindo as indicações a seguir:

- tratamento ambulatorial para os pacientes que se consultam durante as primeiras 48 horas e que NÃO apresentam sangramento e NEM sinal de alarme. Esses pacientes pertencem ao Grupo A;
- tratamento em unidade de saúde com leitos de observação para os pacientes que apresentam algum tipo de sangramento (espontâneo ou induzido). Esses pertencem ao Grupo B;

- tratamento em unidade hospitalar com leitos de internação para os pacientes que apresentem SINAIS DE ALARME. Esses pertencem ao Grupo C;
- tratamento em unidade hospitalar com leitos de UTI para pacientes que apresentem SINAIS DE CHOQUE. Esses pertencem ao Grupo D.

Deve-se manter avaliação clínica contínua de todos os pacientes hospitalizados, registrando sinais vitais, diurese, controle hídrico, assim como os SINAIS DE ALARME. Essa classificação determina as decisões clínicas, de laboratórios, de hospitalização e terapêutica, pois o paciente pode, durante a evolução da doença, passar de um grupo a outro, em curto tempo.

Aspectos epidemiológicos

Tem sido observado um padrão sazonal de incidência coincidente com o verão, devido à maior ocorrência de chuvas e ao aumento da temperatura nessa estação. É mais comum nos núcleos urbanos, onde é maior a quantidade de criadouros naturais ou resultantes da ação do ser humano. Entretanto, a doença pode ocorrer em qualquer localidade, desde que exista população humana suscetível, presença do vetor e o vírus seja introduzido.

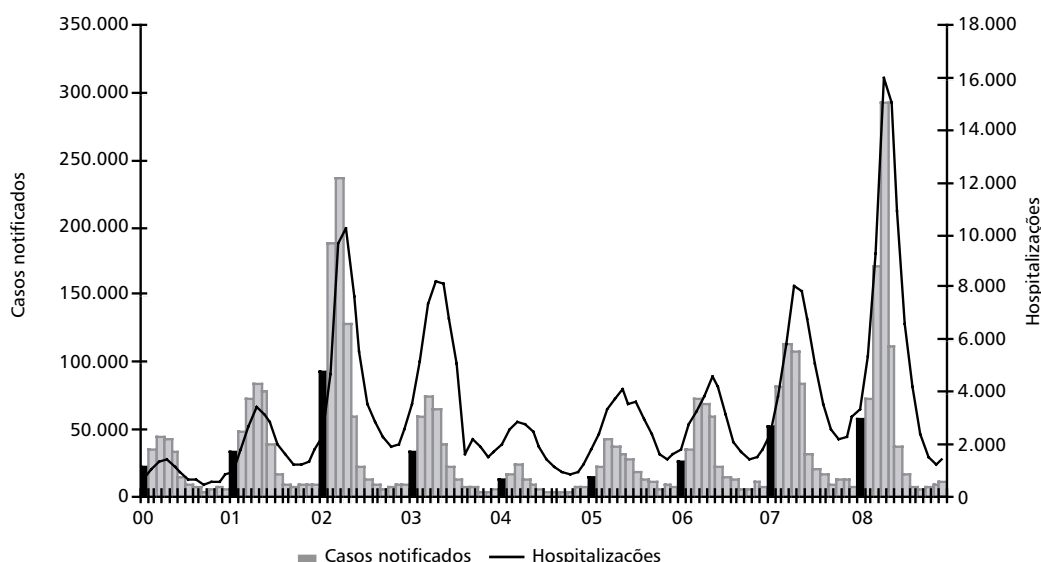
- **Nas Américas** – a dengue tem sido relatada nas Américas há mais de 200 anos. Na década de 50, a FHD foi descrita, pela primeira vez, nas Filipinas e Tailândia. Após a década de 60, a circulação do vírus da dengue intensificou-se nas Américas. A partir de 1963, houve circulação comprovada dos sorotipos 2 e 3, em vários países. Em 1977, o sorotipo 1 foi introduzido nas Américas, inicialmente pela Jamaica. A partir de 1980, foram notificadas epidemias em vários países, aumentando consideravelmente a magnitude do problema. Cabe citar: Brasil (1982/1986/2002/2008), Bolívia (1987), Paraguai (1988), Equador (1988), Peru (1990) e Cuba (1977/1981). A FHD que afetou Cuba, em 1981, é considerada como evento de extrema importância na história da dengue nas Américas. Essa epidemia foi causada pelo sorotipo 2, tendo sido o primeiro relato de febre hemorrágica da dengue, ocorrido fora do Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. O segundo surto ocorreu na Venezuela, em 1989.
- **No Brasil** – há referências de epidemias desde o século XIX. No século passado, há relatos em 1916, em São Paulo, e em 1923, em Niterói, no Rio de Janeiro, sem diagnóstico laboratorial. A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu em 1981-1982, em Boa Vista-RR, causada pelos sorotipos 1 e 4. Em 1986, ocorreram epidemias, atingindo o Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste. Desde então, a dengue vem ocorrendo no Brasil de forma continuada, intercalando-se com a ocorrência de epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenadas ou alteração do sorotipo predominante. Na epidemia de 1986, identificou-se a ocorrência da circulação do sorotipo DENV1, inicialmente no estado do Rio de Janeiro, disseminando-se, a seguir, para outros seis estados até 1990. Nesse ano, foi identificada a circulação de um novo sorotipo, o DENV2, também no estado do Rio de Janeiro. Durante a década de 90, ocorreu um aumento significativo da incidência, reflexo da ampla dispersão do *Ae. aegypti* no território nacional. A presença do vetor associada à mobilidade da população levou à disseminação dos sorotipos 1 e 2, para 20 dos 27 estados do país. Entre os anos de 1990 e 2000, várias epidemias foram registradas, sobretudo nos grandes centros urbanos das regiões Sudeste e Nordeste, responsáveis pela maior parte dos casos notificados. As regiões Centro-oeste e Norte foram acometidas mais tardiamente, pois as epidemias só foram registradas a partir da segunda metade da década de 90.

A circulação do DENV 3 foi identificada, pela primeira vez, em dezembro de 2000, também no estado do Rio de Janeiro e, posteriormente, no estado de Roraima, em novembro de 2001. Em 2002, foi observada a maior incidência da doença, quando foram confirmados cerca de 697.000 casos, refletindo a introdução do sorotipo 3. Essa epidemia levou a uma rápida dispersão do DENV3

para outros estados, sendo que, em 2004, 23 dos 27 estados do país já apresentavam a circulação simultânea dos sorotipos 1, 2 e 3 do vírus da dengue.

No Brasil, os adultos jovens foram os mais atingidos pela doença desde a introdução do vírus. No entanto, a partir de 2006, alguns estados apresentaram a re-circulação do sorotipo 2, após alguns anos de predomínio do DENV3. Esse cenário levou a um aumento no número de casos, de formas graves e de hospitalizações em crianças, principalmente no Nordeste do país. Em 2008, novas epidemias causadas pelo DENV2 ocorreram em diversos estados do país, marcando o pior cenário da doença no Brasil em relação ao total de internações e de óbitos até, o momento (Gráfico 1). Essas epidemias foram caracterizadas por um padrão de gravidade em crianças, que representaram mais de 50% dos casos internados nos municípios de maior contingente populacional. Mesmo em municípios com menor população, mais de 25% dos pacientes internados por dengue eram crianças, o que evidencia que todo o país vem sofrendo, de maneira semelhante, essas alterações no perfil da doença.

Gráfico 1. Casos notificados e internações por dengue por mês. Brasil, 2000 a 2008



Fonte: SVS/MS

Vigilância epidemiológica

Objetivos

- Detectar precocemente os casos, visando promover tratamento adequado e oportuno e reduzir a morbidade e, conseqüentemente, evitar o óbito.
- Detectar precocemente o aumento de ocorrência da doença, para adoção de medidas de controle, evitando que processos epidêmicos se instalem.
- Realizar investigação para identificar a área de transmissão e orientar ações integradas de bloqueio e controle vetorial.
- Acompanhar a curva epidêmica, identificando área de maior ocorrência de casos e grupos mais acometidos, visando controlar a transmissão em curso.
- Realizar investigação de óbitos suspeitos, visando identificar possíveis determinantes.

Definição de caso

Caso suspeito de dengue clássico – paciente que tenha doença febril aguda, com duração máxima de 7 dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retroor-

bital, mialgia, artralgia, prostração, exantema. Além desses sintomas, deve ter estado, nos últimos 15 dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Ae. aegypti*.

Caso suspeito de FHD – é todo caso suspeito de dengue clássico que apresente também manifestações hemorrágicas, variando desde prova do laço positiva até fenômenos mais graves, como hematemese, melena e outros. A ocorrência de manifestações hemorrágicas, acrescidas de sinais e sintomas de choque cardiovascular (pulso arterial fino e rápido ou ausente, diminuição ou ausência de pressão arterial, pele fria e úmida, agitação), leva à suspeita de síndrome de choque.

Caso confirmado de dengue clássico – é o caso confirmado laboratorialmente. No curso de uma epidemia, a confirmação pode ser feita através de critério clínico-epidemiológico, exceto nos primeiros casos da área, que deverão ter confirmação laboratorial.

Caso confirmado de FHD – é o caso em que todos os critérios abaixo estão presentes:

- febre ou história de febre recente, com duração de 7 dias ou menos;
- trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$);
- manifestações hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais:
 - › prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas, do trato gastrointestinal e outros;
- extravasamento de plasma, devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por:
 - › hematócrito apresentando um aumento de 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou valores superiores a: 45% em crianças, a 48% em mulheres e a 54% em homens; ou,
 - › queda do hematócrito em 20%, após o tratamento; ou,
 - › presença de derrame pleural e/ou pericárdico, ascite e hipoproteinemia;
- confirmação laboratorial específica (sorologia ou isolamento).

Caso de dengue com complicações – é todo caso suspeito de dengue que apresente uma das situações abaixo:

- Caso suspeito de dengue que evolui para forma grave, mas não possui TODOS os critérios para ser encerrado como FHD; nessa situação, a presença de PELO MENOS UMA das alterações clínicas e/ou laboratoriais abaixo é suficiente para encerrar o caso como dengue com complicações:
 - › alterações neurológicas;
 - › disfunção cardiorrespiratória;
 - › insuficiência hepática;
 - › hemorragia digestiva importante (volumosa);
 - › derrame pleural, pericárdico e ascite;
 - › plaquetopenia < inferior a $20.000/\text{mm}^3$.
 - › leucometria igual ou inferior a $1\text{ml}/\text{mm}^3$.
- Caso suspeito de dengue que evolui para óbito, mas não possui TODOS os critérios para ser encerrado como FHD.

Recomenda-se a coleta de amostras para exame específico em todos os casos graves. No entanto, os casos de dengue com complicação podem ser encerrados sem confirmação laboratorial específica na seguinte condição:

- quando não foi possível realizar a coleta de amostra do paciente; e
- outras causas forem descartadas; e
- o caso tiver vínculo epidemiológico com caso confirmado de dengue por critério laboratorial.

Caso descartado

- Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo (2 resultados negativos, amostras pareadas IgM), desde que se comprove que as amostras foram coletadas e transportadas adequadamente.
- Caso suspeito de dengue com diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica.
- Caso suspeito, sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica são compatíveis com outras patologias.

Notificação

Por ser uma doença de notificação compulsória, todo caso suspeito e/ou confirmado, deve ser comunicado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica, o mais rapidamente possível. Esse serviço deverá informar, imediatamente, o fato à equipe de controle vetorial local para a adoção das medidas necessárias ao combate do vetor. Em situações epidêmicas, a coleta e o fluxo dos dados devem permitir o acompanhamento da curva epidêmica, com vistas ao desencadeamento e avaliação das medidas de controle. Os casos graves devem ser notificados e investigados imediatamente, preferencialmente, durante o período de internação.

Primeiras medidas a serem adotadas

Atenção médica ao paciente – organizar a rede de assistência, utilizando atenção básica para atendimento dos pacientes suspeitos de dengue sem sinais de alarme e sem sangramento. Programar essas unidades com leitos de observação por 24 horas para os pacientes com manifestações hemorrágicas. Dessa maneira, consegue-se diminuir a demanda nas unidades hospitalares, facilitando o atendimento dos pacientes com forma grave. Ver detalhes de conduta clínica no guia específico de Manejo do Paciente com Dengue, do Ministério da Saúde.

Qualidade da assistência – verificar se os casos estão sendo atendidos em unidades de saúde, com capacidade para prestar atendimento adequado e oportuno. Considerar a necessidade de adequação da rede para prestar atendimento, inclusive provendo infra-estrutura para realizar hematócrito, contagem de plaquetas e hidratação venosa. Na maioria das vezes, os pacientes que apresentam a forma clássica da doença não necessitam de cuidados hospitalares. Entretanto, os pacientes que venham a desenvolver quadros graves ou FHD, principalmente seguidos de choque, demandam internamento em unidades de saúde de maior complexidade. Ver detalhes da organização de serviços na linha guia de assistência e organização de serviços do Plano de Contingência.

Proteção individual para evitar circulação viral – se o paciente estiver em centro urbano infestado por *Ae. aegypti*, é recomendável a busca de possíveis criadouros no domicílio e peridomicílio visando eliminar a proliferação dos mosquitos. Não é necessário isolamento, uma vez que a infecção não se transmite de pessoa a pessoa, nem por meio dos fluidos, secreções orgânicas ou fômites.

Confirmação diagnóstica – a depender da situação epidemiológica, coletar material para diagnóstico laboratorial, de acordo com as orientações do Anexo A.

Proteção da população – logo que se tenha conhecimento da suspeita de caso de dengue, no período não epidêmico, devem ser organizadas ações de bloqueio na área provável de transmissão, visando eliminar fêmeas do vetor, responsáveis pela transmissão. Esse procedimento não pode aguardar resultados de exames laboratoriais, para confirmação dos casos suspeitos.

A integração das atividades de vigilância epidemiológica e controle vetorial são de fundamental importância para o sucesso do controle da doença. É necessário que o repasse de informações da localização dos casos suspeitos para a vigilância entomológica ocorra da forma mais ágil possível, viabilizando ações de bloqueio em momento oportuno.

Ações de esclarecimento à população, por intermédio de meios de comunicação de massa (rádio e televisão), visitas domiciliares pelos agentes de endemias/saúde e palestras nas comunidades, devem ser organizadas. Conhecimento sobre o ciclo de transmissão, gravidade da doença e situação de risco devem ser veiculadas, assim como medidas de proteção individual, como uso de repelentes e de telas nas portas e janelas.

Investigação – envolve uma sequência de ações diferenciadas, de acordo com a situação epidemiológica do município.

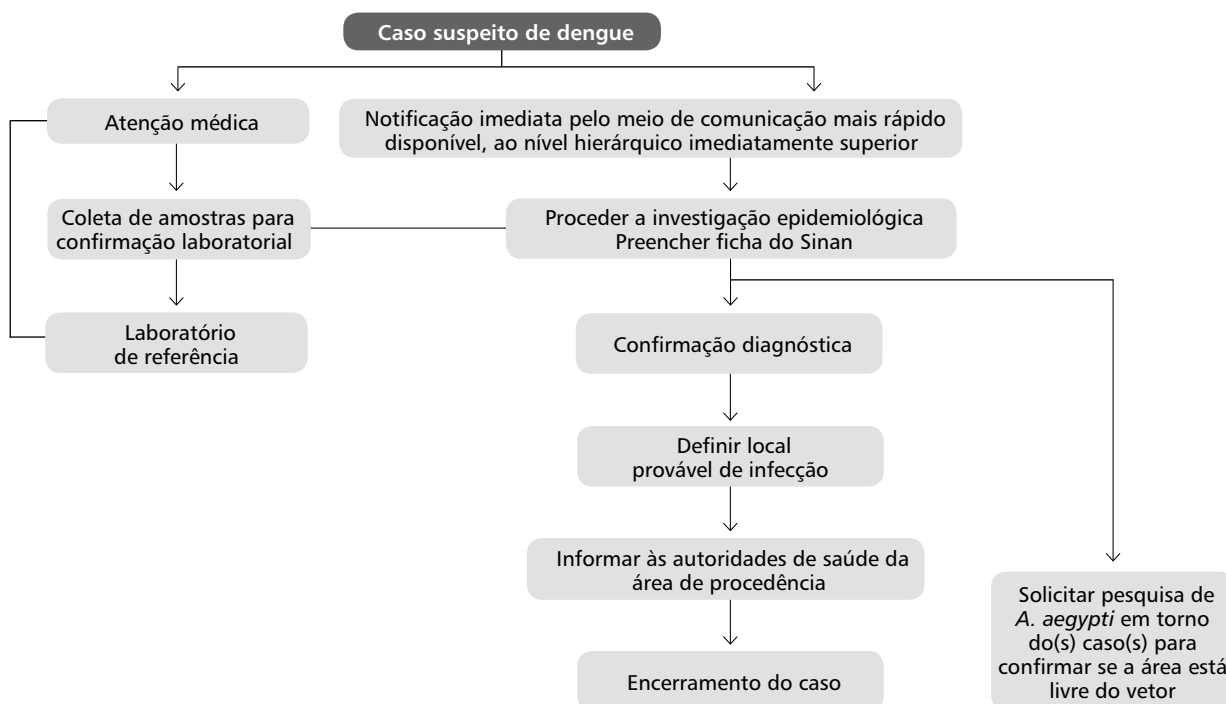
Roteiro da investigação epidemiológica

A depender da situação entomológica e de circulação prévia do vírus da dengue em cada área, fazem-se necessárias condutas de vigilância e controle diferenciadas, que exigem roteiros e condutas de investigação específicas.

Área não infestada (Figura 2) – o objetivo da vigilância epidemiológica (VE) é impedir a introdução do *Aedes*, procurando detectar precocemente os focos (vigilância entomológica), debelá-los em tempo hábil e fazer a vigilância de casos suspeitos, de acordo com as definições de caso preconizadas.

- Notificar os casos, de acordo com o fluxo estabelecido para o estado;
- solicitar a coleta de sangue e encaminhar ao laboratório de referência para confirmação laboratorial;
- investigar o caso para detectar o local provável de infecção; no caso de suspeita de autoctonia, solicitar à equipe de controle vetorial pesquisa de *Ae. aegypti* na área;
- preencher a ficha de investigação de dengue, enviá-la ao nível hierárquico superior e encerrar o caso.

Figura 2. Município não-infestado por *Aedes aegypti*

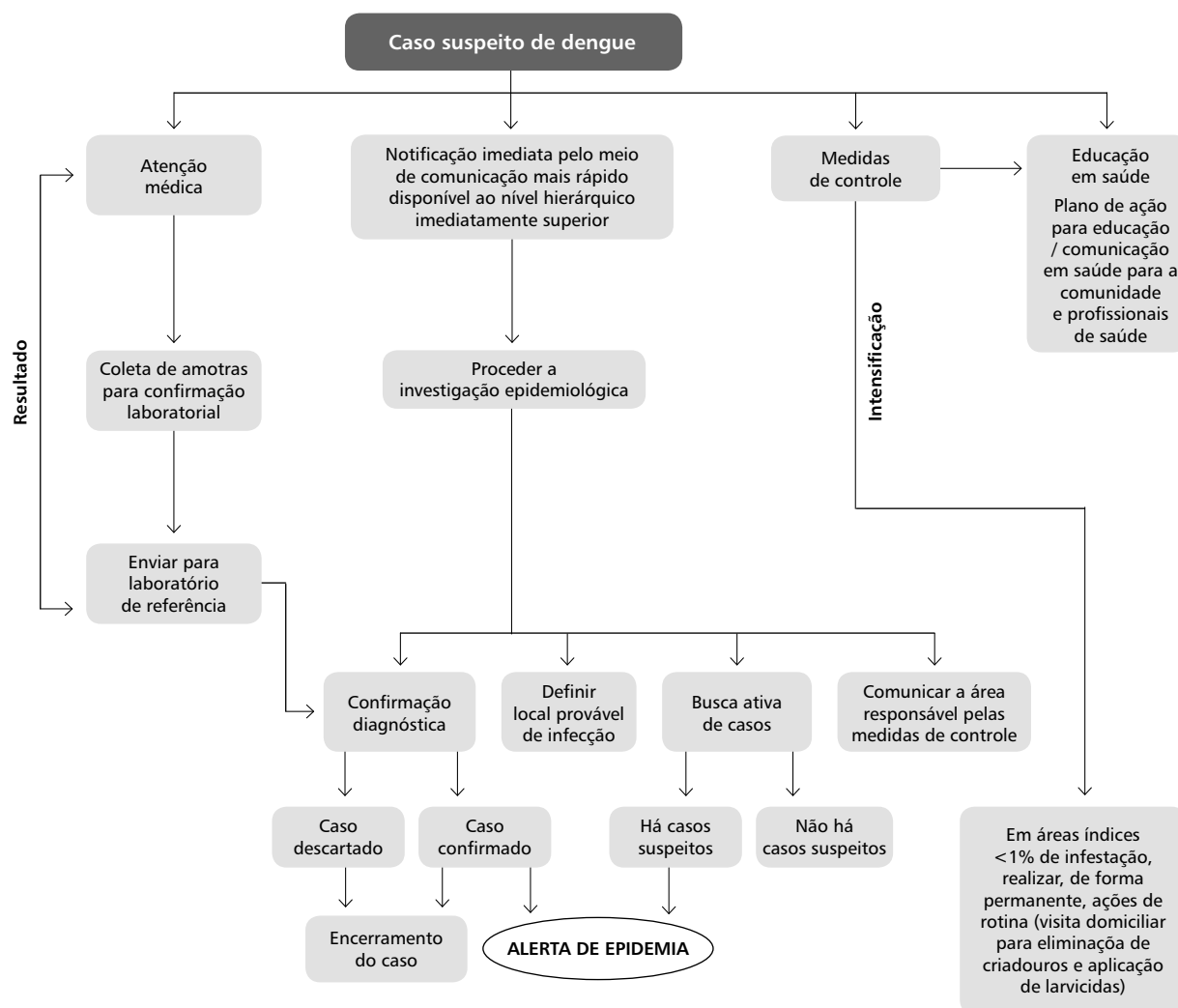


Área infestada sem transmissão de dengue (Figura 3) – o objetivo da VE é monitorar os índices de infestação predial, acompanhando as atividades das equipes de controle, visando conhecer a distribuição geográfica do vetor, seus índices de infestação, identificando as áreas de maior risco para a introdução do vírus, e acionando as medidas pertinentes, detectando oportunamente os casos e determinando o local provável de infecção.

Nessa situação, recomenda-se implementar a vigilância das febres agudas exantemáticas e a vigilância sorológica (realizar sorologia de dengue em pacientes com suspeita inicial de rubéola e/ou sarampo, que tiveram resultado sorológico negativo para ambos).

Quando houver suspeita de dengue, deve-se proceder à notificação e investigação imediata de todos os casos suspeitos.

Figura 3. Município infestado porém sem transmissão de dengue



Área com história prévia de transmissão de dengue (Figuras 4 e 5) – o objetivo é detectar precocemente a circulação viral, nos períodos não epidêmicos, e diminuir o número de casos e o tempo de duração da epidemia nos períodos epidêmicos.

- Períodos não-epidêmicos;
- notificar, de acordo com o fluxo estabelecido para o município e estado;
- investigar, com busca ativa, os possíveis casos suspeitos nas proximidades da residência, trabalho ou outros locais que tenha frequentado;
- coletar material para sorologia de todos os pacientes suspeitos e concluir os casos. Atentar para as normas e procedimentos de coleta, de acordo com o Anexo A;
- realizar monitoramento viral, conforme rotina estabelecida pela vigilância epidemiológica municipal / estadual e pelo Lacen;
- manter as medidas de combate ao vetor e desenvolver atividades educativas e de participação comunitária;
- investigar imediatamente os óbitos notificados para identificação e correção dos seus fatores determinantes.
- acompanhar a curva epidemiológica para detectar mudança no padrão de transmissão. Sugere-se o uso de diagramas de controle ou outros métodos estatísticos.

Figura 4. Município com epidemia de dengue

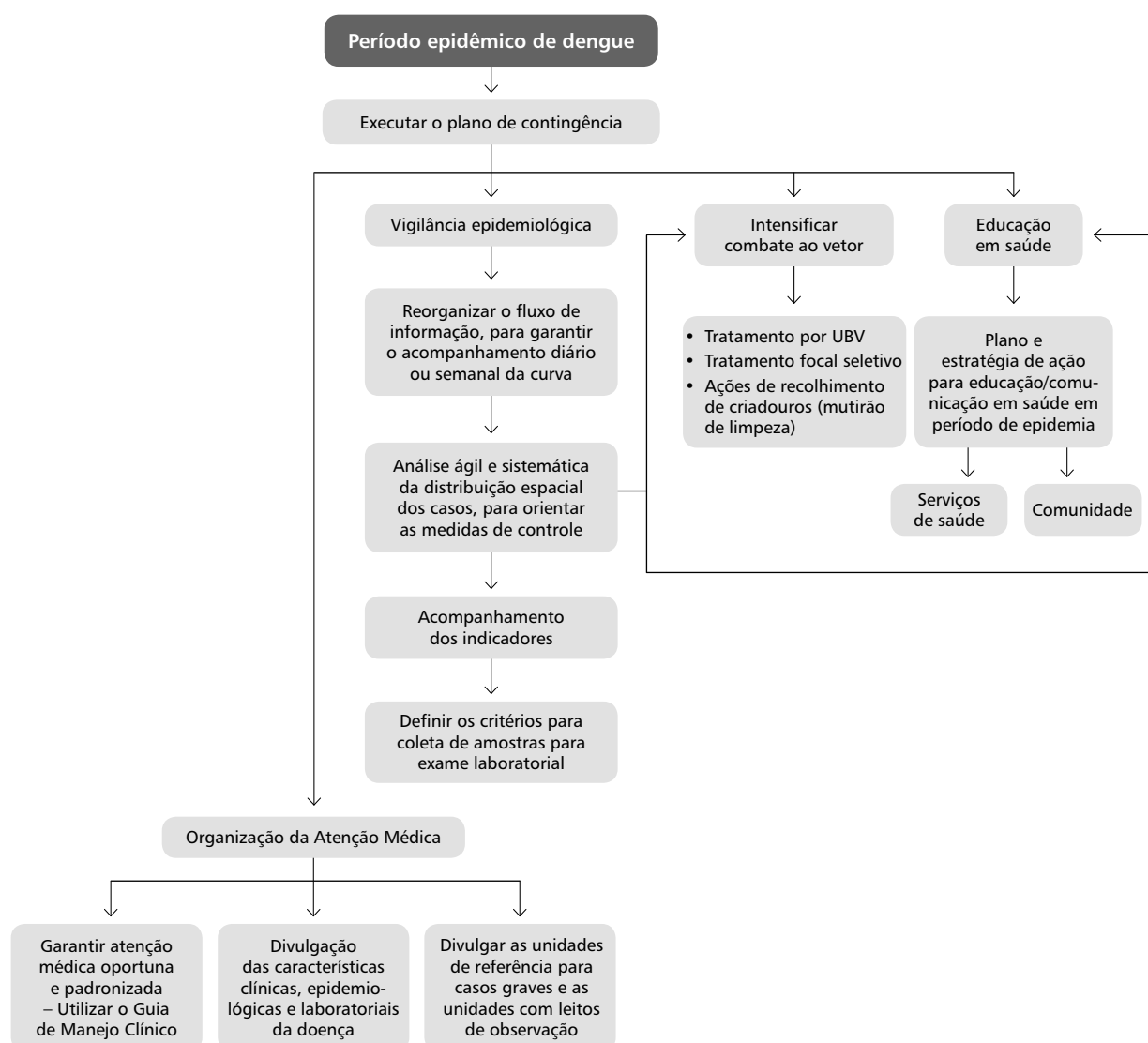
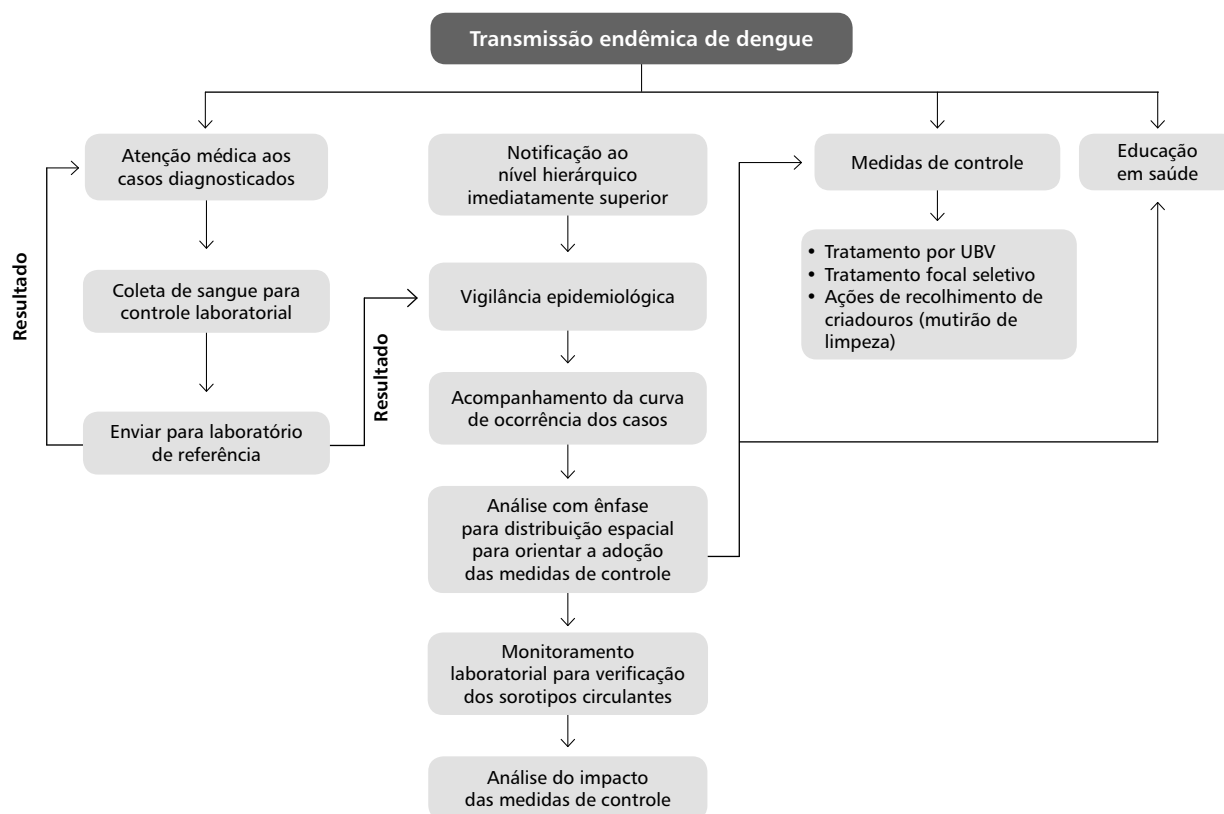


Figura 5. Município com transmissão endêmica de dengue



• Períodos epidêmicos

- › Notificar, de acordo com o fluxo estabelecido para o município e estado;
- › realizar a sorologia em apenas uma amostra dos pacientes com dengue clássico, pois a confirmação da maioria dos casos será feita pelo critério clínico-epidemiológico, após a confirmação laboratorial da circulação viral na área. Em geral, tem-se estabelecido que se colha sangue de um a cada dez pacientes (10%) com suspeita de febre do dengue. A coleta é obrigatória para 100% dos casos graves. Atentar para as normas e procedimentos de coleta, de acordo com o Anexo A;
- › realizar monitoramento viral, conforme rotina estabelecida pela vigilância epidemiológica estadual/Lacen, e investigar imediatamente os óbitos notificados para identificação e correção dos seus fatores determinantes;
- › adotar concomitantemente as seguintes medidas:
 - organizar imediatamente a atenção médica na rede básica de saúde;
 - capacitar os profissionais de saúde, de acordo com a necessidade, no diagnóstico e tratamento da doença, nas suas diversas apresentações clínicas;
 - disponibilizar o protocolo de atendimento padronizado para toda a rede;
 - divulgar as unidades de referência para casos graves;
 - intensificar o combate ao *Aedes*;
 - incrementar as atividades de educação em saúde e mobilização social;
 - reorganizar o fluxo de informação, para garantir o acompanhamento da curva epidêmica; analisar a distribuição espacial dos casos, para orientar as medidas de controle; acompanhar os indicadores epidemiológicos (incidência e letalidade) para conhecer a magnitude da epidemia e a qualidade da assistência médica;
 - criar sala de situação para acompanhar indicadores epidemiológicos, entomológicos e de atividades desenvolvidas durante esse período.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Casos de dengue clássico – no período não epidêmico, preencher todos os campos dos itens da ficha de investigação epidemiológica do Sinan, relativos aos dados gerais, notificação individual e dados de residência, exames laboratoriais e conclusão do caso. Durante epidemias, o município pode adotar o preenchimento apenas da notificação, não preenchendo a ficha de investigação. Essa medida visa garantir a oportunidade da notificação e deve, obrigatoriamente, ser acordada com a secretaria estadual de saúde.

Casos de dengue com complicações e FHD – preencher a ficha de investigação mesmo em período epidêmico, com especial atenção para os campos referentes aos exames laboratoriais e conclusão do caso. Consultar o prontuário dos casos e o médico assistente para preencher as informações sobre sinais e sintomas e exames laboratoriais inespecíficos realizados (plaquetas e exames que mostram evidências de extravasamento plasmático). Verificar e anotar se foi realizada a prova do laço e qual foi o resultado.

Busca ativa de casos graves – deve ser realizada busca ativa de casos suspeitos de FHD nas unidades de saúde, não devendo aguardar apenas a notificação passiva. Quando o evento estiver ocorrendo em um grande centro urbano; além dessa busca, deve-se alertar os serviços de emergências para a possibilidade de casos graves e solicitar a notificação imediata dos casos suspeitos ao serviço de vigilância. Esse alerta facilita a busca ativa e a mensuração da magnitude da ocorrência de casos graves.

Investigação de óbitos – os óbitos com manifestações clínicas e/ou laboratoriais que levem à suspeita de dengue devem ser investigados utilizando o protocolo de investigação de óbitos, devendo essa investigação ser iniciada imediatamente após a ocorrência. Devem ser coletadas informações do prontuário do paciente de cada dia internação, de todos os serviços de saúde no qual o paciente foi atendido. Além das informações do prontuário, deve ser realizada investigação junto aos familiares para preencher as informações do atendimento prestado ao paciente nos serviços de saúde, bem como informações de saúde antes do adoecimento por dengue. Essa investigação visa identificar possíveis causas associadas à gravidade da FHD, que levou ao óbito.

Medidas de controle

Vigilância entomológica – as atividades de rotina têm como principal função reduzir os criadouros do mosquito, empregando-se preferencialmente métodos mecânicos. Os larvicidas, quando indicados, devem ser empregados somente nos recipientes que não possam ser removidos, destruídos, descartados, cobertos ou manipulados de forma que se tornem incapazes de permitir a reprodução do vetor. As ações de rotina, além de contribuir para a redução da infestação por *Ae. aegypti*, podem evitar a sua reintrodução em outras áreas.

- **Determinação e/ou acompanhamento dos níveis de infestação vetorial** – as atividades de vigilância entomológica devem ser executadas rotineiramente em toda área urbana do município, com a finalidade de levantar os índices larvários (predial, Breteau, recipientes, etc.) para monitoramento das ações executadas e possíveis redirecionamentos necessários. O período não epidêmico é o momento ideal para a adoção de medidas, visando impedir epidemias futuras. Recomenda-se que os índices de infestação predial sejam mantidos abaixo de 1%. É fundamental que os depósitos de difícil acesso sejam rotineiramente inspecionados, devendo ser adotada estratégia diferenciada para essa inspeção.
- **Intensificação do combate ao vetor** – as atividades de emergência devem ser tomadas em caso de surtos e epidemias. Nessas situações, as aplicações de inseticida a ultra baixo volume (UBV) são utilizadas para reduzir ou mesmo interromper a transmissão (eliminação de

fêmeas infectadas), devendo ser programadas para repetições semanais. As ações de rotina (visita casa a casa, mobilização da população, mutirões de limpeza) devem ser reavaliadas e reiniciadas imediatamente. Naquelas situações onde a situação epidemiológica (surto ou epidemia) indique ações que venham a ultrapassar a capacidade operativa do município, deve ser solicitado apoio ao nível estadual. Outras ações de controle estão especificadas no tópico Instrumentos disponíveis para controle. As avaliações entomo-epidemiológicas deverão ser consideradas para interromper as aplicações de UBV. Observe-se que essas aplicações estão sujeitas a influências climáticas e operacionais, que contribuem para diminuição de sua eficácia, razão pela qual devem ser adotados procedimentos específicos para minimizar tais problemas. Mesmo com eficácia diminuída, indica-se a adoção dessa medida em situações epidêmicas.

Vigilância epidemiológica

- Acompanhar sistematicamente a evolução temporal da incidência de casos em cada área da cidade e confrontar com os índices de infestação vetorial.
- Organizar discussões conjuntas com equipes de controle de vetores, visando adoção de medidas capazes de reduzir (impedir) a circulação viral, em momento oportuno.
- Organizar discussões conjuntas com a equipe de assistência sobre a necessidade de capacitação de profissionais de saúde. Discutir os resultados das investigações dos óbitos e demais medidas do plano de contingência.
- Alertar os níveis hierárquicos superiores quando se observar risco de epidemias.
- Implantar vigilância ativa de casos e do vírus em função da ocorrência de inúmeras infecções oligossintomáticas e dos problemas de subnotificação e subregistro de casos. Para isso, devem ser definidas unidades sentinelas, em cada área da cidade, e realizada coleta de material biológico (sangue e/ou soro) de indivíduos com suspeita de dengue, para isolamento e/ou sorologia. Esse procedimento permitirá o monitoramento da circulação viral e poderá detectar, mais precocemente, a introdução de um novo sorotipo na cidade.
- Investigar o local provável de infecção, verificando cuidadosamente a possibilidade de ser caso autóctone.

Encerramento de casos

Os dados de notificação, junto com os resultados dos exames laboratoriais e, nos casos em que for indicada a investigação epidemiológica, trarão os subsídios para o diagnóstico final, considerando as definições de caso.

Risco de urbanização de febre amarela

A atual situação de dispersão e a elevada densidade do *Ae. aegypti* aumentam o risco de reurbanização da Febre Amarela. Atualmente, um dos principais objetivos da VE do país é o de impedir essa ocorrência, a partir da detecção oportuna de casos suspeitos dessa doença. A conduta a ser adotada frente a casos suspeitos deve seguir as orientações detalhadas no capítulo sobre Febre Amarela deste Guia.

Análise de dados

A análise dos dados das investigações deve permitir a avaliação da magnitude do problema e orientar / avaliar as medidas que vêm sendo adotadas. Ela deve ser feita sistematicamente, em todos os níveis do sistema, e sua periodicidade dependerá da situação epidemiológica e da organização do fluxo de informações. É preciso considerar os dados referentes à distribuição, à densidade do vetor e à ocorrência de casos, para que as informações possam subsidiar a análise da situação epidemiológica e otimizar o uso dos recursos de controle disponíveis.

Os dados referentes aos casos devem ser consolidados, agrupados e ordenados, segundo características de pessoa, tempo, lugar, para possibilitar uma avaliação de tendência da doença e comparação com igual período de anos anteriores (se for o caso). As tabelas devem ser atualizadas periodicamente, bem como as curvas endêmica e epidêmica, para que forneçam uma visão global do evento e permitam o acompanhamento sistemático de sua evolução. Nos relatórios, empregar linguagem clara e acessível, visando sua divulgação para a população, imprensa e dirigentes dos órgãos de saúde. Os municípios podem utilizar diagrama de controle, o qual possibilita analisar os níveis endêmicos da doença e, assim, identificar precocemente a ocorrência de epidemias.

Instrumentos disponíveis para controle

Não existem medidas de controle específicas direcionadas ao homem, uma vez que não se dispõe de nenhuma vacina ou drogas antivirais. A notificação dos casos suspeitos, a investigação do local provável de infecção, bem como a busca ativa de casos são elementos fundamentais. Atualmente, o único elo vulnerável da cadeia epidemiológica do dengue é o mosquito. Assim, o controle está centrado na redução da densidade vetorial.

A única garantia para que não exista dengue é a ausência de circulação viral e a manutenção de níveis baixos de infestação. Embora não exista determinação precisa do limite abaixo do qual se possa ter certeza de que não ocorrerão surtos de dengue, há evidências que esse nível deve ser abaixo de 1%. Dessa forma, em áreas com *Aedes*, o monitoramento do vetor deve ser realizado rotineiramente para conhecer as áreas infestadas e desencadear as medidas de controle:

- manejo ambiental: mudanças no meio ambiente que impeçam ou minimizem a propagação do vetor, evitando ou destruindo os criadouros potenciais do *Aedes*;
- melhoria de saneamento básico e coleta de resíduos sólidos;
- participação comunitária, no sentido de evitar a infestação domiciliar do *Aedes*, mantendo o ambiente domiciliar livre de potenciais criadouros do vetor;
- controle químico: consiste em emprego das seguintes modalidades de intervenção: (i) tratamento focal (larvário); (ii) perifocal em Pontos Estratégicos – PE (cemitérios, ferros-velho, etc.); (iii) espacial (UBV, restritos aos bloqueios de casos em períodos não epidêmicos e para controle de epidemias).

Educação em saúde, comunicação e mobilização social

As áreas de comunicação e mobilização devem manter ações e atividades estratégicas e de rotina nas instituições nas quais estão inseridas, de forma articulada e complementar, potencializando a divulgação, a discussão e a compreensão de temas elegidos como prioritários e de relevância em Saúde Pública. A produção de informações oportunas, coerentes e confiáveis sobre a dengue é parte do processo de sensibilização e mobilização da população, necessário ao fortalecimento do SUS, em defesa da saúde das pessoas.

As ações de comunicação e mobilização são de responsabilidades das três esferas de gestão, devendo ser conduzidas de forma intersetorial, com apoio de entidades da sociedade civil. Devem ser utilizados meios de comunicação de massa (por seu grande alcance e eficácia), além da produção e distribuição de material que contemple as especificidades regionais.

O gestor deverá direcionar as ações de comunicação e mobilização para a população geral e para os atores que atuam na saúde (conselheiros, lideranças sociais, movimentos sociais), incentivando a corresponsabilidade da população para o controle da doença, pautando-se nos temas a seguir.

Período não epidêmico – divulgar informações gerais sobre medidas de prevenção: eliminação dos criadouros dos mosquitos da dengue; informar sobre o ciclo do mosquito; informar os

locais com maior concentração de mosquito ou casos da doença; informar os principais sintomas da doença; e recomendar a procura pelo atendimento na rede de saúde.

Período epidêmico – definir um porta-voz que transmitirá informações atualizadas; divulgar sinais e sintomas da complicação da doença para evitar óbitos; alertar sobre os perigos da autome-dicação; orientar a população a procurar a unidade básica de saúde aos primeiros sintomas; prestar esclarecimentos sobre medidas de auto-cuidado (vigorosa hidratação oral na vigência de sinais e sintomas de dengue); reforçar ações realizadas no período não epidêmico.

Anexo A

Normas para procedimentos laboratoriais

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de dengue é indicado de acordo com a situação epidemiológica de cada área. A seguir, descrevem-se os exames laboratoriais disponíveis, sua interpretação e os procedimentos para coleta dos espécimes biológicos.

Exames específicos

A comprovação laboratorial das infecções pelo vírus dengue (VDEN) pode ser feita por meio de isolamento viral, pesquisa de anticorpos (sorologia), detecção de genoma viral (RT-PCR) ou por estudo histopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica.

- **Sorologia** – é o método de escolha para a confirmação laboratorial na rotina. Existem várias técnicas, sendo a captura de IgM por ELISA (MAC ELISA) o método de escolha, pois detecta infecções atuais ou recentes. Baseia-se na detecção de anticorpos IgM para o VDEN. Na maioria dos casos, somente uma amostra de soro é necessária para a confirmação diagnóstica, contudo um resultado negativo em amostra de soro coletada em fase recente (6 a 10 dias após o início dos sintomas) não exclui o diagnóstico de dengue, uma vez que, em alguns casos, os níveis de IgM tornam-se detectáveis pelo teste somente após esse período. O anticorpo IgM anti-dengue desenvolve-se rapidamente, geralmente a partir do quinto dia do início da doença na maioria dos casos, e tanto as primoinfecções, quanto as infecções secundárias, apresentam esses anticorpos detectáveis. A detecção dos anticorpos IgM do vírus de dengue é de extrema importância, tanto para o diagnóstico de casos suspeitos, quanto para as ações da vigilância epidemiológica.

Outras técnicas também podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico de dengue, incluindo a pesquisa de anticorpos IgG (ELISA) e o teste de inibição de hemaglutinação (IH), que exigem amostras do soro pareadas (fase aguda e convalescente recente) de casos suspeitos.

- **Isolamento viral** – é o método mais específico (padrão ouro) para o isolamento e a identificação do sorotipo do VDEN responsável pela infecção. Pode ser realizado em amostras de sangue, líquido céfalo-raquidiano (LCR) e fragmentos de vísceras (fígado, baço, coração, pulmão, rim e cérebro). A colheita da amostra de sangue deverá ser feita na primeira semana da doença, durante o período de viremia, preferencialmente até o quinto dia do início dos sintomas. Para a identificação viral, utiliza-se a técnica de Imunofluorescência, que se baseia na reação de um anticorpo marcado com um fluorocromo (anticorpos fluorescentes) com o seu antígeno homólogo. A colheita de espécimes biológicos para a tentativa de isolamento viral deverá ser orientada pela vigilância epidemiológica, respeitando-se a capacidade dos laboratórios de referência.
- **Detecção do ácido nucléico viral pelo método da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR)** – não é utilizada na rotina diagnóstica, contudo tem importância para o diagnóstico dos casos em que as técnicas de rotina foram insuficientes para a definição diagnóstica, especialmente nos casos que evoluíram a óbito, ou ainda nas urgências. O método pode ser realizado em amostras de sangue, soro, líquido céfalo-raquidiano (LCR), fragmentos de vísceras (fígado, baço, linfonodos, coração, pulmão, rim e cérebro) e ainda em lotes de mosquitos vetores. Esta técnica permite a detecção de quantidades reduzidas de ácido nucléico viral presente nos espécimes biológicos, pela amplificação do c-DNA obtido a partir do RNA viral, utilizando iniciadores específicos dos sorotipos do VDEN. As elevadas sensibilidade e especificidade e a rápida detecção de quantidades mínimas de material genético em amostras de paciente fazem do RT-PCR um excelente

método para o diagnóstico precoce de infecção por VDENV. Os resultados falsos positivos geralmente estão relacionados com a manipulação inadequada das amostras. O sucesso desse método depende em parte da preservação do espécime clínico, sendo recomendado mantê-lo na menor temperatura possível (-70°C).

- **Deteção de antígenos NS1** – método imunoenzimático (ELISA) que permite a detecção de antígenos virais específicos de dengue do tipo NS1. É um método que, a princípio, é bastante sensível e específico e deve ser utilizado em pesquisas e nos casos graves. O Ministério da Saúde disponibiliza *kits* de teste NS1 Elisa para triagem das amostras para isolamento viral em unidades sentinelas.
- **Diagnóstico histopatológico** – realizado em material obtido após a morte do paciente. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, baço, coração, linfonodos, rins e cérebro. O diagnóstico é presuntivo.
- **Imunohistoquímica** – esse método permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina, corados pela fosfatase alcalina ou peroxidase marcada com anticorpo específico. Essa técnica é bastante sensível e específica, sendo considerada exame confirmatório e deve ser utilizada após o diagnóstico histopatológico presuntivo.

Quadro 1. Coleta, rotulagem, conservação e transporte das amostras para diagnóstico laboratorial de dengue

Métodos de diagnóstico	Tipos de espécime biológico	Quantidade	Períodos para coleta	Recipientes	Armazenamento e Conservação	Transporte
Isolamento viral RT-PCR	Sangue Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5ml Adulto: 10ml	1º ao 5º dia de doença	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Freezer -70° C ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco
Deteção de antígenos virais (NS1)	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou punção	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Freezer -70° C ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco
Sorológico	Sangue/Soro Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5ml Adulto: 10ml	S1: 6º ao 10º dia após início de sintomas. S2: 11º ao 30º dia após início de sintomas	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Freezer -20° C	Nitrogênio líquido ou gelo seco
Histopatologia e Imunohistoquímica	Tecido Obtenção da amostra: necropsia ou punção	–	Logo após o óbito (no máximo até 12 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Temperatura ambiente, em formalina tamponada	Temperatura ambiente

Os frascos devem obrigatoriamente
biológico).

A confiabilidade dos resultados do

Exames inespecíficos

Os exames inespecíficos devem ser solicitados de acordo com a classificação clínica:

Grupo A

- **Hematócrito, hemoglobina, plaquetas e leucograma** – recomendado para pacientes que se enquadrem nas seguintes situações: gestantes; idosos (> 65 anos); hipertensão arterial, diabetes melito, DPOC, doenças hematológicas crônicas (principalmente, anemia falciforme), doença renal crônica, doença severa do sistema cardiovascular, doença ácido-péptica e doenças autoimunes.

Grupo B

- **Hematócrito, hemoglobina, plaquetas e leucograma** – obrigatório para todos os pacientes deste grupo.

Grupo C e D

- Hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucograma e outros conforme necessidade (gaseometria, eletrólitos, transaminases, albumina, Rx de tórax, ultrassonografia de abdome);
- Uréia, creatinina, glicose, eletrólitos, provas de função hepática, líquido, urina, etc.: orientados pela história e evolução clínica.

Alterações observadas

- **Hemograma** – a contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. A linfocitose com atipia linfocitária é um achado comum.
- **Coagulograma** – aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e antiplasmina.
- **Bioquímica** – hipoalbuminemia e discreto aumento dos testes de função hepática: aminotransferase aspartato sérica – AST (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico-oxalacética – TGO) e aminotransferase alanina sérica – ALT (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico pirúvica – TGP).

Anexo B

Sinais de alarme

A presença de sinais de alerta constantes do Quadro 2, indica a possibilidade de gravidade do quadro clínico.

Quadro 1. Sinais de alarme na dengue

Dor abdominal intensa e contínua
Vômitos persistentes
Hipotensão postural e/ou lipotímia
Hepatomegalia dolorosa
Hemorragias importantes
Sonolência e/ou irritabilidade (em crianças)
Diminuição da diurese
Diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia
Desconforto respiratório
Aumento repentino do hematócrito
Queda abrupta das plaquetas

Quadro 2. Sinais de choque

Sinais de choque
Pressão diferencial convergente (PA diferencial <20mmHg)
Hipotensão arterial
Extremidades frias, cianose
Pulso rápido e fino
Enchimento capilar lento (>2 segundos)

Anexo C

Laboratórios credenciados para o envio de amostras para diagnóstico de dengue

Laboratório de Referência Nacional
Instituto Evandro Chagas - IEC/PA Rodovia BR 316 - Km 07, s/nº - Levilândia Ananindeua - PA CEP: 67030-000 Telefone: (91) 3214-2258 / 2264 / 2238 Fax: (91) 3214-2214
Laboratórios de Referência Regional
Instituto Oswaldo Cruz - IOC/Fiocruz/RJ Av. Brasil, 4365 - Manguinhos Rio de Janeiro - RJ CEP: 21040-900 Telefone: (21) 2598-4316 / 4242 / 4215 Fax: (21) 2598-4215
Instituto Adolfo Lutz - IAL/SP Av. Dr. Arnaldo, 355 - Cerqueira César São Paulo - SP CEP: 01246-902 Telefone: (11) 3068-2800 Fax: (11) 3085-3505 / 3088-3041
Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Milton Bezerra Sobral/Fusan Rua Fernandes Vieira, s/nº - Boa Vista Recife - PE CEP: 50050-220 Telefone: (81) 3181-6416 / 6417 Fax: (81) 3181-6333
Laboratório Central do Distrito Federal - Lacen/DF SGAN Quadra 601 - Lotes O e P Brasília - DF CEP: 70830-010 Telefone: (61) 3325-5287 / 5288 Fax: (61) 3321-9995

