

SOROLOGIA E AVALIAÇÃO CLÍNICA: CORRELAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DA DENGUE

SOROLOGY AND CLINICAL EVALUATION: CORRELATION IN THE DIAGNOSIS OF DENGUE

SOROLOGÍA Y EVALUACIÓN CLÍNICA: CORRELACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DEL DENGUE

Cristhiana Kise Saito*, Simiramis Caroline Palmejani Machado*, Wanessa Silva Garcia Medina**, Adriana Balbina Paoliello Paschoalato***

Resumo

Introdução: A dengue é uma enfermidade infecciosa aguda do tipo arbovirose, transmitida principalmente pela fêmea do mosquito da espécie *Aedes aegypti* que, após a picada, inocula o vírus que se dissemina pelo organismo do novo hospedeiro. A infecção desencadeia processos imunológicos que são regidos por fatores variantes para cada indivíduo, como a idade. Diante do envelhecimento populacional, devem-se salientar as mudanças fisiopatológicas do organismo idoso, dentre as quais estão alterações do sistema imunológico, identificadas e caracterizadas como "imunossenescência", desencadeando mudanças no padrão de defesa do indivíduo e na manutenção da homeostase frente a infecções, inflamações, neoplasias e degenerações. À vista disso, o imunossenesciente se torna mais suscetível a infecções e apresenta menor resposta às imunizações quando comparado a sistemas imunes mais jovens. **Objetivo:** Realizar um levantamento dos pacientes adultos jovens (idade entre vinte e quarenta anos) e idosos (idade igual ou acima de sessenta anos) diagnosticados com dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave, no período entre 2012 e 2015, na cidade de Catanduva-SP. **Material e Método:** Estudo retrospectivo realizado a partir do fornecimento de dados pela Secretaria Municipal de Saúde de Catanduva-SP. Foram analisadas quantas pessoas desenvolveram formas graves e quantas faleceram devido a complicações dessa enfermidade, a fim de estabelecer uma relação entre a imunossenescência e a maior morbimortalidade às infecções como a arbovirose citada. **Resultados:** Frente à análise, do total de casos de dengue grave, 9,5% acometeram pacientes adultos jovens e 90,5%, pacientes idosos. A evolução do caso com óbito pelo agravo também foi maior em idosos, contabilizando 94,11% dos óbitos. **Conclusão:** Assim, é crível a associação entre a maior incidência de quadros graves e a imunossenescência.

Palavras-chave: Imunossenescência. Dengue. Envelhecimento.

Abstract

Introduction: Dengue is an acute infectious disease of the arbovirose type, transmitted mainly by the female of the *Aedes aegypti* species mosquito, which, after the bite, inoculates the virus which spreads through the body of the new host. The infection triggers immunologic processes, which are ruled by variant factors for each individual, such as age. Taking in account population aging, we must highlight the pathophysiological changes of the elderly organism, among which there are changes of the immune system, identified and characterized as "immunosenescence", triggering changes in the individual's defensive pattern and in homeostasis maintenance against infections, inflammations, neoplasms and degenerations. Accordingly, the immunosenescent becomes more susceptible to infections and presents less response to immunizations if compared with younger immune systems. **Objective:** To carry out a survey of young adult (aged between twenty and forty) and elderly patients (age of sixty or above) diagnosed with dengue, dengue fever with signs of alarm and severe dengue, between 2012 and 2015, in the city of Catanduva-SP. **Material and Method:** It was a retrospective study, based on the data provided by the Catanduva's Municipal Health Secretary. We analyzed how many developed severe forms of the disease and how many died due to complications of the disease, in order to find out a relationship between immunosenescence and greater morbi-mortality to infections, such as this arbovirose. **Results:** According to the results, 9.5% of the total cases of severe dengue, affected young adult patients and 90.5%, elderly patients. A deadly evolution due to worsening of the disease was also higher in the elderly, accounting for 94.11% of the deaths. **Conclusion:** Thus, the association between the higher incidence of severe pictures and immunosenescence is credible.

Keywords: Immunosenescence. Dengue. Aging.

Resumen

Introducción: El dengue es una enfermedad infecciosa aguda del tipo arbovirose, transmitida principalmente por la hembra del mosquito de la especie *Aedes aegypti* que, después de la picadura, inocula el virus que se disemina por el organismo del nuevo huésped. La infección desencadena procesos inmunológicos que se rigen por factores variantes para cada individuo, como la edad. Ante el envejecimiento poblacional, se deben resaltar los cambios fisiopatológicos del organismo anciano, entre los cuales están alteraciones del sistema inmunológico, identificadas y caracterizadas como "inmunosenescencia", desencadenando cambios en el patrón de defensa del individuo y en el mantenimiento de la homeostasis frente a infecciones, inflamaciones, neoplasias y degeneraciones. A la vista de ello, el inmunosinente se vuelve más susceptible a infecciones y presenta menor respuesta a las inmunizaciones cuando comparado a sistemas inmunes más jóvenes. **Objetivo:** Realizar un levantamiento de los pacientes adultos jóvenes (edad entre veinte y cuarenta años) y ancianos (edad igual o superior a sesenta años) diagnosticados con dengue, dengue con señales de alarma y dengue grave, en el período entre 2012 y 2015, en la ciudad de Catanduva-SP. **Material y Método:** Estudio retrospectivo realizado a partir del suministro de datos por la Secretaría Municipal de Salud de Catanduva-SP. Se analizaron cuántas personas desarrollaron formas graves y cuántas fallecieron debido a complicaciones de esa enfermedad, a fin de establecer una relación entre la inmunosenescencia y la mayor morbimortalidad a las infecciones como la arbovirose citada. **Resultados:** Frente al análisis, del total de casos de dengue grave, el 9,5% acomete pacientes adultos jóvenes y el 90,5%, pacientes ancianos. La evolución del caso con muerte por el agravo también fue mayor en ancianos, contabilizando el 94,11% de las muertes. **Conclusión:** Así, es creíble la asociación entre la mayor incidencia de cuadros graves y la inmunosenescencia.

Palabras clave: Imunosenescencia. Dengue. Envejecimiento.

* Graduandas do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA). Catanduva-SP.

** Biomédica, doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-FCFRP-USP; dois pós-doutorados em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-FCFRP-USP. Professora nível I da disciplina de Farmacologia do curso de Medicina; de Farmacologia, Toxicologia, Uroanálises e Biofísica do curso de Biomedicina; e de Farmacologia do curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: wasigame@gmail.com

*** Pós-doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP). Docente da disciplina de Imunologia dos cursos de Medicina e Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: adrianapasc@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O aumento de casos da dengue se tornou foco de preocupação crescente para a sociedade, as autoridades de saúde e profissionais da área, haja vista as dificuldades enfrentadas para o controle das epidemias geradas por esse vírus e pela necessidade de melhora na capacidade de atendimento aos indivíduos acometidos pela enfermidade^{1,2}. Ademais, o quadro epidemiológico da doença é caracterizado pela presença do vetor *Aedes aegypti* em diversas regiões do país e pelo alastramento de epidemias em estados e municípios³. Dessa forma, surgiu como uma das principais campanhas de saúde pública no Brasil e em outros países⁴.

A dengue é uma enfermidade infecciosa aguda e uma doença sistêmica viral do tipo arbovirose causada por um RNA vírus da família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivirus* que apresenta quatro sorotipos infectantes: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4⁵⁻⁷. É transmitida principalmente pela fêmea do mosquito da espécie *Aedes aegypti*, cujo hábito hematofágico e antropofílico auxilia na transferência do vírus entre os indivíduos¹. Cerca de milhões de pessoas possuem alto risco de infecção pelo arbovírus, particularmente aquelas que residem em países tropicais, em que a temperatura e a umidade elevadas favorecem a reprodução do vetor em recipientes com água parada limpa ou com sujidade⁵. Além disso, as relevantes incidência e prevalência de casos da doença estão associadas à alta capacidade de resistência dos ovos depositados do vetor a variações no ambiente, como, por exemplo, diminuição ou aumento da temperatura e ausência de água por um tempo de até 450 dias¹.

A doença pode ser manifestada por uma série de sintomas, desde prodrômicos até patognomônicos, como: cefaleia; dor lombar; mal-estar generalizado; febre (geralmente com temperatura de 39-40°C); vermelhidão em face, pescoço e tórax; dor retro-orbitária durante a movimentação dos olhos; coceira; petéquias com prova do laço positiva em pés, mãos, braços e pernas; fotofobia e dores muscular e articular (mialgia e artralgia)⁸. Quanto à fisiopatologia, após a picada do mosquito e a inoculação do vírus, ocorre sua disseminação para linfonodos locais, células musculares estriadas e lisas e fibroblastos, em seguida levando à viremia do organismo. Posteriormente, o agente causador se espalha para as outras partes do corpo na forma livre no plasma ou no interior de monócitos

e macrófagos (sistema mononuclear fagocitário), já sendo evidenciado o início da ação do sistema imune^{9,10}. Uma questão importante quanto ao vírus da dengue é seu tropismo por tais células fagocitárias, que se tornam significativas para a replicação viral^{9,11}.

Com o intuito de auxiliar os profissionais na identificação da dengue, há exames complementares, além dos exames de hematócrito, hemoglobina, leucograma e contagem de plaquetas e “prova do laço”, que podem ser solicitados para a confirmação laboratorial. A “prova do laço” é um exame muito utilizado nos casos iniciais de suspeita da dengue e consiste na realização de garrote no braço durante 5 minutos no adulto e 3 minutos na criança; ela é positiva quando dentro do tempo esperado surgem petéquias na área delimitada. Deve-se lembrar, porém, que a “prova do laço” positiva não é indicativo de dengue, mas da presença de algum distúrbio hemorrágico. O exame padrão de auxílio de identificação da doença é a sorologia diagnóstica, que detecta anticorpos anti-dengue e deve ser coletado a partir de seis dias após o início dos sintomas¹². Outro exame que pode ser aplicado é a detecção de vírus e antígenos virais pela imuno-histoquímica a fim de detectar o sorotipo circulante, mas há a restrição no tempo possível para a coleta, sendo somente até o quinto dia após o início dos sintomas^{12,13}.

O diagnóstico da dengue é baseado em sinais e sintomas expressados pelo paciente e em exames laboratoriais e complementares otimizados com o intuito de confirmar os achados clínicos. Na notificação de casos, no entanto, o número de indivíduos infectados difere daquele representante de indivíduos que manifestam sintomas clínicos da doença, ou seja, houve discordância entre a análise clínica do profissional e os resultados dos exames utilizados⁷. Isso pode ser decorrente da variedade de sorotipos do vírus, que pode desencadear a manifestação de sinais e sintomas diversos, em associação com o estado imunológico do indivíduo, visto que aquele que possui um sistema imune adequado e com arsenal variado vai apresentar menores queixas sintomáticas. Pode haver também a influência de uma manifestação sobre a outra, no caso em que o paciente já apresentou a doença e é infectado novamente por um outro sorotipo viral ou pelo mesmo que adquiriu anteriormente pouco modificado. Dessa forma, a dengue é uma doença de espectro clínico amplo, apresentando-se com formas

assintomáticas, oligossintomáticas, sintomáticas comuns, sintomáticas graves e sintomáticas letais, isto é, variando desde a forma febril autolimitada até hemorragia, choque circulatório e óbito²⁻⁵.

Como já foi ressaltado, a incidência e a prevalência exponenciais da dengue são preocupantes e devem ser fatores de alarme. No entanto, é necessário atentar-se do mesmo modo aos casos de óbitos relacionados aos sinais e sintomas da própria doença ou às suas complicações associadas em decorrência da eficácia do sistema imunológico do paciente analisado, a fim de que haja a redução das sintomatologias grave e letal desencadeadas pela arbovirose.

Diante do envelhecimento populacional, devem-se salientar as mudanças fisiopatológicas que ocorrem no organismo do idoso. Entre as modificações evidenciadas, verificam-se alterações imunológicas, identificadas e caracterizadas como "imunossenescência", desencadeando mudanças no padrão de defesa do indivíduo e na manutenção da homeostase frente a infecções, inflamações, neoplasias e degenerações^{14,15}. À vista disso, o imunossenesciente se torna mais suscetível a infecções e apresenta menor resposta às imunizações quando comparado a sistemas imunes mais jovens¹⁶.

Perante as alterações imunológicas apresentadas, pode haver associação entre o número de indivíduos internados ou classificados como óbito com complicações graves da dengue e a quantidade de idosos afetados pela doença. Sendo assim, a maior quantidade de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos internadas com sintomatologia severa da arbovirose pode estar relacionada à deterioração do sistema imunológico com o avanço da idade.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento dos pacientes adultos jovens (idade entre vinte e quarenta anos) e idosos (idade igual ou acima de sessenta anos) diagnosticados com dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave, no período entre 2012 e 2015, na cidade de Catanduva-SP.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo descritivo, retrospectivo, documental, iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

(CEP) das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA). As informações do período de janeiro de 2012 a dezembro de 2015 foram cedidas pelo Departamento de Vigilância em Saúde (DEVISA) da Secretaria Municipal da Saúde de Catanduva perante documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP. Na pesquisa estavam incluídos pacientes acometidos pela arbovirose dengue internados nos hospitais Padre Albino e Emílio Carlos, localizados no município. Houve análise quantitativa dos dados fornecidos que estavam divididos em quatro categorias: dengue, dengue com sinais de alarme, dengue grave e descartado.

De acordo com as definições do Ministério da Saúde para a classificação de dengue, caso suspeito de dengue clássica é aquele que apresenta febre e duas ou mais das seguintes manifestações: náusea, vômito, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia, dor retro-orbitária, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia; caso suspeito de dengue com sinais de alarme é aquele que apresenta, no período de defervescência da febre, um ou mais dos seguintes sinais: dor abdominal intensa e contínua ou dor à palpação do abdômen, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), sangramento de mucosas, letargia ou irritabilidade, hipotensão postural (lipotimia), hepatomegalia maior do que 2cm e aumento progressivo de hematócrito; caso suspeito de dengue grave é aquele que apresenta um ou mais dos seguintes sinais: choque devido ao extravasamento grave de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a três segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente ≤ 20 mmHg, hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória; sangramento grave (hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central); comprometimento grave de órgãos tais como: dano hepático importante (AST o ALT > 1000), sistema nervoso central (alteração da consciência), coração (miocardite) ou outros órgãos. A classificação "descartado" representa casos de diagnóstico laboratorial negativo, ausência de critério de vínculo clínico-epidemiológico, diagnóstico laboratorial de outra entidade clínica ou ausência de exame laboratorial devido à clínica e à epidemiologia compatíveis com outras patologias¹⁷.

Afora isso, as informações acerca da evolução/

progressão de cada caso foram analisadas a partir da classificação em quatro categorias: cura, óbito pelo agravo (dengue), óbito por outras causas e ignorado. Essa categorização segue as definições da ficha de notificação da dengue do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Diante dos dados, realizou-se uma análise quantitativa dos pacientes idosos que apresentaram o quadro de "dengue grave" e que faleceram devido à progressão da doença a fim de identificar a relação da imunossenescência com a maior morbimortalidade de infecções como a arbovirose dengue. Os dados obtidos através da análise foram transpostos das planilhas para o *Microsoft Office Excel 2010* e apresentados sob forma de números absolutos e percentuais, em tabelas e gráficos demonstrando a frequência de cada variável analisada.

RESULTADOS

A partir da avaliação quantitativa, exposta na Tabela 1, verificou-se que da amostra total de 6.405 casos analisados, 5.604 foram classificados como "dengue", 30 como "dengue com sinais de alarme", 21 como "dengue grave" e 750 como "descartado". Do total de casos de dengue, 67,66% acometeram pacientes adultos jovens e 32,33%, pacientes idosos. A maior incidência evidenciada em adultos jovens em relação aos idosos é devida às características populacionais da cidade de Catanduva-SP, conforme indicado pelas estatísticas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no Censo de 2010, que denotam 36.756 indivíduos de 20 a 40 anos e 17.055 indivíduos com mais de 60 anos¹⁸. Do total de casos de dengue com sinais de alarme, 53,33% acometeram pacientes adultos jovens e 46,67%, pacientes idosos. A porcentagem calculada divide essa amostra em aproximadamente metade de casos em adultos jovens e a outra metade em idosos. O fato ocorre possivelmente em virtude também da maior quantidade populacional de adultos jovens e, no idoso principalmente, da presença de comorbidades, como por exemplo: idade acima de 65 anos, hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme), doença renal crônica, doença ácido péptica e doença autoimune. Outrossim, é possível que já sejam identificadas as

consequências da imunossenescência, acarretando um déficit de resposta imunológica no idoso. Do total de casos com dengue grave, 9,5% acometeram pacientes adultos jovens e 90,5% pacientes idosos. Dessa forma, nota-se um elevado percentual de idosos acometidos por um quadro mais severo da doença, situação que pode ser referente ao envelhecimento do sistema imunológico.

Além disso, a análise quantitativa dos dados expostos na Tabela 2 revela maior número de óbitos causados pela evolução da febre da dengue em idosos, cerca de 94,11%. É evidente que esse grupo requer cautela ante a manifestação da arbovirose.

Tabela 1 - Classificação de dengue de acordo com a idade

	Adulto-Jovem	Idoso	Total
Dengue	3792 (67,66%)	1812 (32,33%)	5604
Dengue com sinais de alarme	16 (53,33%)	14 (46,67%)	30
Dengue grave	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21
Descartado	494	256	750
TOTAL	4304	2101	6405

Tabela 2 - Classificação da evolução do caso de acordo com a idade

	Adulto-Jovem	Idoso	Total
Cura	4260	2051	6311
Óbito pelo agravo	1	16	17
Óbito por outras causas	2	22	24
Ignorado	41	12	53
TOTAL	4304	2101	6405

DISCUSSÃO

A fim de compreender as consequências da imunossenescência na resposta imune ao vírus da dengue, é necessário conhecer as formas de atuação da doença sobre o sistema imunológico dos indivíduos.

Diante da infecção pelo arbovírus, ocorre maior expressão da imunidade adquirida em relação à imunidade inata, visto que esta apresenta menor eficácia em virtude do bloqueio das vias de sinalização de sua resposta pelo agente viral^{19,20}. À vista disso, a resposta imunológica humoral se manifesta a partir da ação de anticorpos que se ligam aos epítopos da proteína E do envelope viral, promovendo a lise do vírus ou sua neutralização. Os anticorpos podem ainda atuar de outra forma, como mediadores de fenômenos de citotoxicidade de células T CD8⁺^{9,11}. Ainda quanto à infecção e seu

caráter imunológico, é necessário destacar os papéis de anticorpos IgG e IgM. O IgM apresenta-se elevado a partir do 4º dia após o início dos sintomas e, posteriormente, diminui, não sendo detectável depois de alguns meses da manifestação. Já o IgG é elevado gradualmente, atingindo valores elevados de modo que se torna detectável por vários anos⁹.

Além da resposta humoral, há a resposta imunocelular citotóxica por linfócitos T. As células TCD4+ destroem células infectadas pelo arbovírus e produzem interferon-gama (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2) e fator estimulante de macrófagos e granulócitos a fim de elevar a solução imunológica. Frente à evidente atuação do sistema imune, a produção de citocinas e outros mediadores séricos em níveis elevados pode estar relacionada à febre e ao mal-estar, sintomas presentes na maioria dos casos, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento anormal de plasma, hipovolemia, choque, alterações hemostáticas e à síndrome de extravasamento vascular generalizado^{10,21}.

Além disso, deve-se salientar a existência de determinadas circunstâncias que podem acarretar o agravamento do quadro clínico da infecção independentemente da idade da pessoa. Como exemplo, há a situação da imunoamplificação dependente de anticorpos em que a infecção é mais grave quando a pessoa é novamente infectada, mas por um sorotipo diferente. Apesar da ausência de comprovação, foi sugerido que os anticorpos residuais da primeira infecção são incapazes de neutralizar a nova infecção por outro sorotipo e, devido à ação de anticorpos amplificadores, ocorre aumento da gravidade da infecção e da enfermidade¹⁰.

Com o envelhecimento, sucedem-se o declínio funcional e a diminuição da capacidade de renovação das células-tronco hematopoiéticas, progenitoras de linfoides, incluindo linfócitos T e B, que migram para a periferia do organismo para amadurecer, diferenciar-se e adquirir especificidade, com o intuito de formar o sistema imune periférico²². Ademais, o timo inicia um processo de involução e atrofia com redução de tamanho e substituição do córtex funcional e do tecido medular por gordura. Sendo assim, há a menor produção de células T e, pois, a diminuição da quantidade dessas células na forma ativa e de citocinas importantes para atuação do sistema imunológico de combate aos antígenos²³⁻²⁵.

Quanto às citocinas, o fenômeno mais relevante associado ao organismo do idoso é o declínio da produção de IL-7 (interleucina 7), importante para a manutenção das células T, e IL-2 (interleucina 2)²². É evidente nesse contexto a menor habilidade das células quanto a uma resposta imune efetiva.

Na imunidade inata, a migração quimiotática dos neutrófilos está diminuída e sua função fagocítica e longevidade também são afetadas pela senescência^{26,27}. Da mesma forma, os macrófagos têm atividade mitótica reduzida e produzem menos agentes para a destruição do antígeno²⁸. Evidencia-se ainda a menor atuação de células NK, apesar de sua quantidade aumentada²⁹.

Sobre a imunidade adquirida, há um número estável de células T virgens disponíveis na periferia, levando a um processo limitado de diferenciação dessas células, já que a quantidade é restrita. A despeito disso, ocorre aumento dos clones das células de memória já existentes no organismo^{23,30}. Já as células B apresentam-se em quantidade reduzida no idoso, apesar da maior produção de plasmócitos e, com isso, de anticorpos. Contudo, estes são produzidos com alterações qualitativas por aqueles, apresentando, como por exemplo, menor capacidade de opsonização adequada mesmo em concentrações elevadas^{31,32}. Outro destaque é a perda de anticorpos IgG muito eficientes e com alta afinidade no combate aos vírus, contribuindo para a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções como a dengue.

Ante o resultado quantitativo percentual das informações analisadas pela pesquisa, é possível constatar uma relação crível entre a maior incidência de quadros clínicos de elevada gravidade e a imunossenescência verificada no organismo do idoso. Perante essa constatação, é notória a magnitude da preocupação com os idosos como grupo de risco de variadas doenças infecciosas, tal como a arbovirose dengue, inflamatórias, degenerativas e neoplasias. Vale ressaltar ainda a importância dos métodos preventivos contra a febre da dengue, como as medidas sanitárias e de higiene, o autocuidado (uso de repelentes, inseticidas, telas para mosquitos, roupas que ofereçam proteção adequada etc) e vacina de vírus atenuado, indicada para crianças de 9 anos e adultos até os 45 anos. Dessa maneira, as consequências sobre a população idosa podem ser amenizadas.

REFERÊNCIAS

1. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Av.* 2008; 22(64):53-72.
2. Dias LBA, Almeida SCL, Haes TM, Mota LM, Roriz-Filho JS. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2010; 43(2):143-52.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para a prevenção e controle das epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
4. Câmara FP, Theophilo RLG, Santos GT, Pereira SRFG, Câmara DCP, Matos RRC. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(2):192-6.
5. Tauil PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2002; 18(3):867-71.
6. Xavier, ALR, Freitas MS, Loureiro FM, Borghi DP, Kanaan S. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. *J Bras Med.* 2014; 102(2):7-14.
7. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013; 496(7446):504-7.
8. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: revised and expanded edition. South-East Asia: WHO; 2011.
9. Brunetta DM, Daher EF, Silva Júnior GB, Perdigão Neto LV, Puster RA. Dengue e febre hemorrágica do dengue: como diagnosticar e tratar. *Rev Bras Med [Internet].* 2005 [citado em 15 mar. 2016]; 462-70. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3150
10. Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. *J Pediatr (Rio J.).* 2007; 83(2 supl):S22-35.
11. Cotran RM, Kumar V, Collins T. Robbins. *Pathologic basis of disease.* 6th edition. Philadelphia: Saunders; 1999.
12. Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology.* 4th edition. New York: Saunders; 2000.
15. Mota SMQ, Port DB, Freitas MVC, Nogueira JAQ. Imunossenescência: alterações imunológicas no idoso. *Rev Bras Med.* 2009; 67(6):183-8.
16. AW D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007; 120(4):435-46.
17. Ministério da Saúde (BR). Informações técnicas: dengue. [Internet] [citado em 10 fev. 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas-dengue>.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Infográficos: evolução populacional e pirâmide etária. [Internet] [citado em 10 fev. 2016]. Disponível em: <http://www.ibge.com.br/cidadesat/painel/populacao.php?codmun=351110&search=sao-paulo%7Ccatanduva%7Cinphographics:-demographic-evolution-and-age-pyramid&lang=>>.
19. Silva MMC. Imunidade inata ao vírus da dengue: um estudo do interferon do tipo I [tese]. Pernambuco: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães; 2013.
20. Velazquez DJL. Marcadores circulantes de morte celular por apoptose em dengue. [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2012.
21. Lin CF, Lei HY, Shiao AL, Liu HS, Yeh TM, Chen SH, et al. Endothelial cells apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein I via production of nitric oxide. *J Immunol.* 2002; 169(2):657-64.
22. Weiskopf D, Weinberger B, Loebenstein BG. The aging of the immune system. *Transplant international.* 2009; 22(11):1041-50.
23. Pawelec G. Immunosenescence comes of age. *EMBO Rep.* 2007; 8(3):220-3.
24. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007; 211(2):144-56.
25. Halter J, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, Hight HP, Asthana S. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill Prof Med/Tech; 2009.
26. Crighton MH, Puppione AA. Geriatric neutrophils: implications for older adults. *Semin Oncol Nurs.* 2006; 22(1):3-9.
27. Fülöp T Jr, Fouquet C, Allaire P, Perrin N, Lacombe G, Stankova J, et al. Changes in apoptosis of human polymorphonuclear granulocytes with aging. *Mech Ageing Dev.* 1997 Jun; 96(1-3):15-34.
28. Solana R, Pawelec G, Tarazona R. Aging and innate immunity. *Immunity.* 2006; 24(5):491-4.
29. Koch S, Solana R, Rosa Od, Pawelec G. Human cytomegalovirus infection and T cell immunosenescence: a mini review. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127(6):538-43.
30. Vasto S, Malavolta M, Pawelec G. Age and immunity. *Immun Ageing.* 2006; 3(2):1-6.
31. Colonna-Romano G, Aquino A, Bulati M, Di Lorenzo G, Listì F, Vitello S, et al. Memory B Cell subpopulations in the aged. *Rejuvenation Res.* 2006; 9(1):149-52.
32. Zediak VP, Bhandoola A. Aging and T cell development: interplay between progenitors and their environment. *Semin Immunol.* 2005 Oct; 17(5):337-46.

Recebido em: 02/10/2016

Aceito em: 12/04/2017