

# DENGUE EM PORTUGAL – EXPERIÊNCIA DA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA

## DENGUE IN PORTUGAL– EXPERIENCE OF THE AUTONOMOUS REGION OF MADEIRA

Leonor Castro<sup>1</sup>, Filipa Marçal<sup>1</sup>, Jenny Gonçalves<sup>2</sup>, Joana Oliveira<sup>1</sup>, Victor Miranda<sup>1</sup>, Cristina Freitas<sup>1</sup>, Andreia Barros<sup>1</sup>, Pedro Freitas<sup>1</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital D. Estefânia, Lisboa, Portugal

*Acta Pediatr Port 2014;45:198-203*

## ABSTRACT

**Introduction:** Dengue is a self-limited viral disease, transmitted by infected *Aedes* mosquitoes. The introduction of the vector to the island of Madeira raised the menace of an epidemic outbreak. Despite the implementation of vector control measures, the first dengue outbreak was reported eight years after the first detection of the vector in the region. The objective of this study was to characterize cases in paediatric ages during the first outbreak of dengue in Madeira.

**Methods:** We performed a retrospective, observational, descriptive study including children aged 0 to 14 years with laboratory confirmed dengue. Clinical, demographic and laboratory variables were characterized, followed by statistical analysis.

**Results:** One hundred and eighty-two cases were confirmed by laboratory methods, predominantly male, mean age 9.6 years. The incidence was 413.5/100 000 population, the peak incidence being observed in November 2012. The most frequently described symptoms were fever (98.3%), headache (75.2%), myalgia (66.5%) and rash (51.6%). Bleeding was identified in 9.9% of cases. Of the paediatric cases, 15.9% were admitted, with a mean duration of 3.8 days. No deaths were reported. Only the DEN-1 serotype was identified.

**Conclusions:** The high density of the vector, together with susceptible hosts, may have triggered the outbreak following the introduction of the virus in the region. Given the possibility of a new outbreak, and since immunity is specific to the infecting serotype, vector management strategies and individual protection measures must be sustained.

**Keywords:** Dengue; Outbreak; Madeira island.

## RESUMO

**Introdução:** O dengue é uma doença viral, autolimitada, transmitida pelo mosquito do género *Aedes*. A introdução do vetor de transmissão na ilha da Madeira levantou a ameaça de uma epidemia. Apesar da implementação de medidas de controlo do vetor, oito anos após a sua deteção verificou-se o primeiro surto de dengue na região. Este estudo teve como objetivo a caracterização dos casos de dengue em idade pediátrica no primeiro surto desta doença na Madeira.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e descritivo. Foram incluídas crianças e adolescentes dos zero aos catorze anos com diagnóstico de dengue confirmado laboratorialmente. Foi feita a caracterização das variáveis demográficas, clínicas e analíticas, com posterior análise e tratamento estatístico.

**Resultados:** Foram confirmados laboratorialmente 182 casos, verificando-se predomínio do sexo masculino e idade média de 9,6 anos. A taxa de incidência foi de 413,5/100000 habitantes, com pico de incidência em novembro de 2012. Os sintomas de apresentação mais frequentes foram febre (98,3%), cefaleias (75,2%), mialgias (66,5%) e exantema (51,6%), surgindo manifestações hemorrágicas em 9,9% dos casos. A taxa de internamento foi de 15,9%, com duração média de 3,8 dias, não sendo registados óbitos. Foi identificado

somente o serotipo DEN-1.

**Conclusões:** A elevada densidade do vetor associada à presença de hospedeiros suscetíveis poderá ter originado a explosão do surto, após a introdução do vírus na região. Sendo a imunidade serotipo-específica, a presença de um novo serotipo poderia ter consequências devastadoras, pelo que dada a possibilidade de um novo surto, deverão ser mantidas as medidas de controlo entomológico e de proteção individual.

**Palavras-chave:** Dengue; Surto; Ilha da Madeira.

## INTRODUÇÃO

O dengue é uma doença de etiologia viral, frequentemente autolimitada e benigna, embora possa cursar com formas graves e potencialmente fatais. Na sua forma típica manifesta-se por febre alta, mialgias, artralguas, cefaleias e dor retro-orbitária. Em lactentes e crianças mais pequenas, pode surgir como síndrome febril clássica viral ou com sintomas inespecíficos (recusa alimentar, vômitos, diarreia, choro persistente, adinamia e irritabilidade)<sup>1</sup>. Estudos epidemiológicos demonstraram que a maioria das infeções em crianças com idade inferior a 15 anos é assintomática ou minimamente sintomática<sup>2</sup>.

O vírus dengue (DEN) é um vírus RNA com quatro serotipos distintos (DEN 1 – 4) pertencente à família *Flaviviridae*. A infecção é transmitida ao ser humano através da picada de mosquitos fêmeas do género *Aedes* infetadas com o vírus. A espécie *A. aegypti* constitui o vetor predominante, mas foram também atribuídos surtos de dengue às espécies *A. albopictus*, *A. polynesiensis* e *A. scutellaris*. O mosquito apresenta uma distribuição mundial, com preferência pelas áreas tropicais e subtropicais (latitudes 35° Norte e 35° Sul)<sup>3</sup>.

A nível mundial estima-se que ocorram anualmente 50 a 100 milhões de novos casos de dengue, sendo esta uma doença endémica em mais de 100 países em África, América, Mediterrâneo Este, Sudeste Asiático e Pacífico Oeste<sup>4</sup>. A nível europeu, os primeiros casos de transmissão autóctone de dengue foram relatados em França (dois casos) e na Croácia (17 casos), no verão de 2010<sup>5,6</sup>. Foram reportados casos importados em vários países europeus, com o primeiro caso fatal a surgir no Reino Unido, em 1997<sup>7</sup>. São relatados anualmente 100 a 170 casos importados, 43% dos quais com origem no sudeste asiático<sup>8</sup>.

Em Portugal, têm ocorrido esporadicamente alguns casos importados de dengue<sup>9</sup>. Anualmente são identificados cerca de 20 casos com origem no Brasil, Timor, Índia, Cabo Verde, México, Tailândia, Angola, Paquistão e Vietname<sup>10</sup>.

Na Região Autónoma da Madeira (RAM), o vetor *A. aegypti* foi detetado pela primeira vez em 2004, na freguesia de Santa Luzia (Funchal), tendo sido, a partir de então, implementadas medidas de controlo entomológico<sup>9,11</sup>. A monitorização da atividade do mosquito foi iniciada em 2006, através de armadilhas *ovitraps*, dispostas estrategicamente por toda a ilha.

Em setembro de 2012 surgiram os primeiros casos de doença febril aguda que cursava com bicitopénia e a 3 de outubro de 2012, com a notificação dos dois primeiros casos autóctones de febre de dengue, viria a ser declarado o início do primeiro surto de dengue na Madeira<sup>12</sup>.

O laboratório de referência (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – INSA) identificou o serótipo viral DEN-1, com origem na Venezuela/Colômbia/Norte do Brasil, como agente etiológico desse surto<sup>10</sup>.

Desde o início do surto, foram notificados 2187 casos prováveis de dengue, 1084 dos quais confirmados laboratorialmente<sup>13</sup>. Dos casos notificados, 278 pertenciam ao grupo etário dos 0 aos 14 anos. Adicionalmente, foram identificados 11 casos em Portugal continental e 71 casos em treze países europeus, em viajantes regressados da ilha da Madeira<sup>14</sup>. Foram hospitalizados 122 doentes, 29 dos quais com

idade pediátrica, todos com evolução tendencial para a cura, não sendo registados óbitos. A partir da quarta semana de 2013 não foram identificados novos casos autóctones, pelo que o primeiro surto de dengue na RAM foi considerado terminado a 3 de março de 2013<sup>13</sup>. O presente estudo teve como objetivo a caracterização epidemiológica, clínica e analítica dos casos de dengue em idade pediátrica na Região Autónoma da Madeira, no primeiro surto desta doença.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional e descritivo. O estudo decorreu na Região Autónoma da Madeira, durante 23 semanas, entre a 39ª semana de 2012 e a nona semana de 2013. A população alvo foram as crianças e adolescentes com idade dos 0 aos 14 anos com diagnóstico de dengue confirmado laboratorialmente, atendidos no Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM, EPE). Foi definido como critério de exclusão a ausência de confirmação laboratorial de dengue. Os casos prováveis de dengue foram identificados através do sistema de notificação *Madeira Dengue Surveillance System*. A confirmação laboratorial dos casos prováveis foi efetuada por deteção de IgM específica para vírus DEN no sangue ou por seroconversão IgG para vírus DEN. Os métodos utilizados no laboratório de patologia clínica foram o teste de rastreio por imunocromatografia e o teste ELISA. A identificação do serotipo foi efetuada em amostras aleatórias de doentes e dadores de sangue assintomáticos, no laboratório de referência (INSA), através da análise das sequências do genoma viral. A recolha de dados foi feita por análise retrospectiva dos processos clínicos contidos na base de dados informatizada do SESARAM, EPE. Foram caracterizadas variáveis demográficas, clínicas e analíticas. O cálculo da incidência foi realizado de acordo com os dados dos Censos 2011, para a população dos 0 aos 14 anos residente em 2011 na RAM. Foi efetuado cruzamento do número de casos semanal com os dados meteorológicos fornecidos pelo Instituto Português do Mar e da Atmosfera. Os dados colhidos foram extraídos para uma base de dados construída em Microsoft Office Excel®, com posterior análise e tratamento estatístico com recurso ao SPSS 18® e Microsoft Office Excel®. As medidas de distribuição das variáveis contínuas utilizadas foram a média e o desvio-padrão e das variáveis categóricas foram as proporções. A realização do estudo foi aprovada pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética da instituição.

## RESULTADOS

Dos 278 casos prováveis de dengue que foram notificados, 182 foram confirmados laboratorialmente. A taxa de incidência foi de 413,5/100000 habitantes. Verificou-se um predomínio do sexo masculino (1,42:1) e a idade média da população foi  $9,64 \pm 3,54$  anos. Das 182 crianças identificadas, 25 (13,7%) eram crianças em idade pré-escolar, 90 (49,5%) em idade escolar do 1º ciclo do ensino básico e 67 (36,8%) eram adolescentes até aos 14 anos de idade.

A avaliação da distribuição geográfica revelou um predomínio de casos no concelho do Funchal (85,7%), seguido de Santa Cruz (6,6%) e Câmara de Lobos (4,4%). As freguesias mais afetadas foram Santa Luzia e São Martinho, pertencentes ao concelho do Funchal (28,2% e 21,8% dos casos, respetivamente). Não foram confirmados casos em cinco concelhos da região (Machico, Ribeira Brava, Santana, São Vicente e Porto Santo).

Relativamente à distribuição temporal verificou-se um pico de incidência entre a 43ª e a 46ª semana do ano (mais de 20 casos diagnosticados por semana), com diminuição progressiva do número de casos até ao final do surto. O último caso confirmado foi registado na segunda semana de 2013. A análise da distribuição mensal revelou que 52,7% dos casos foram

diagnosticados em novembro, 36,3% em outubro, 9,9% em dezembro e 1,1% em janeiro.

Relativamente aos dados meteorológicos, verificou-se um pico de precipitação ( $38 \text{ mm}^3$ ) na semana que antecedeu o início do surto (38ª semana), precedido de cinco semanas sem precipitação (32ª a 36ª semana) (Figura 1). Constatou-se um decréscimo da ordem de  $3^\circ\text{C}$  da temperatura máxima nas quatro semanas precedentes ao início do surto (35ª a 39ª semana), com um pico de temperatura ( $30,5^\circ\text{C}$ ) na 26ª semana. Os níveis de humidade mantiveram-se relativamente estáveis ao longo de todo o ano.

Quanto à caracterização da apresentação clínica (Figura 2), constatou-se que o sintoma mais frequente foi a febre (98,3%), seguida de cefaleias (75,2%), mialgias (66,5%) e exantema (51,6%). A dor retro-orbitária e as artralguas surgiram em percentagens inferiores (29,7% e 11,0%, respetivamente). Além da sintomatologia clássica, foram identificados outros sintomas na apresentação, nomeadamente sintomas constitucionais, como astenia e anorexia em cerca de 15% dos casos; sintomas gastrointestinais, nomeadamente náuseas e vômitos em 42,3% dos casos e diarreia em 8,8% dos casos. Os sintomas respiratórios, que incluíram odinofagia, tosse e obstrução nasal surgiram em menor percentagem (11,5%, 5,5% e 2,7% dos casos, respetivamente).

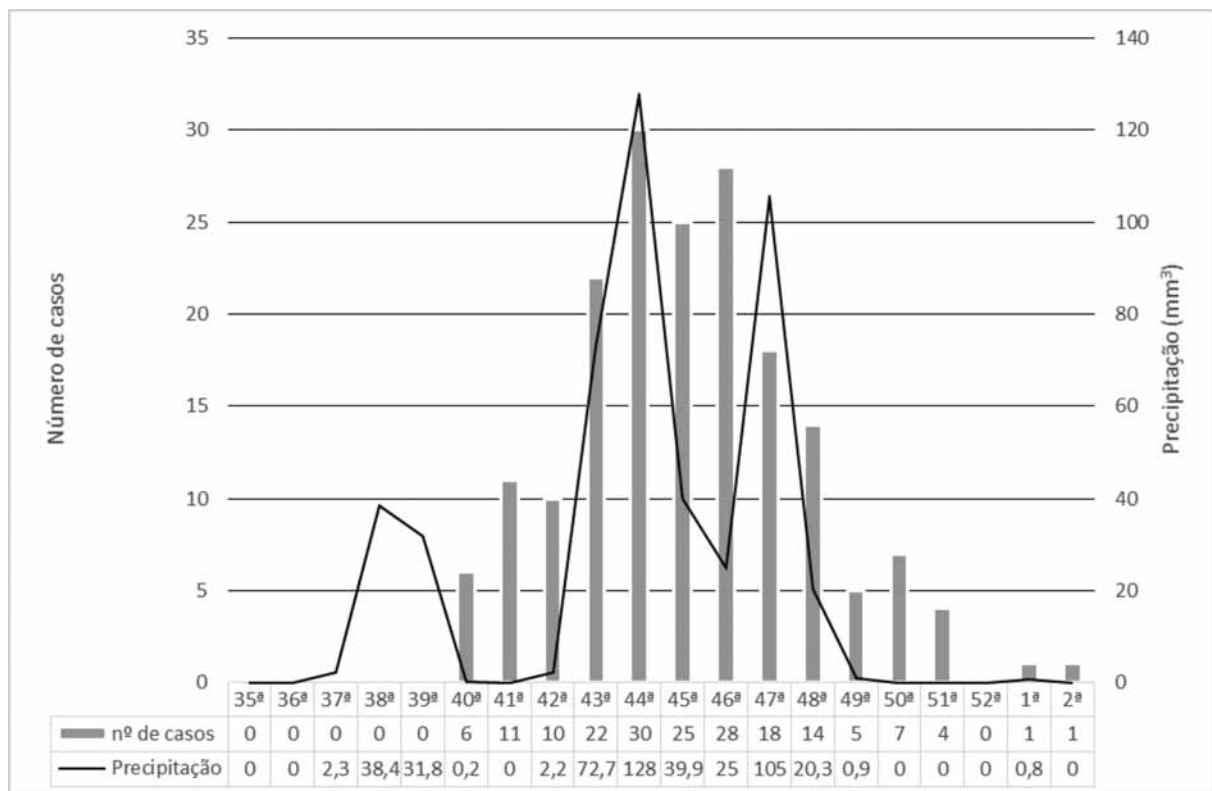


Figura 1. Distribuição semanal do número de casos e da precipitação ( $\text{mm}^3$ ).

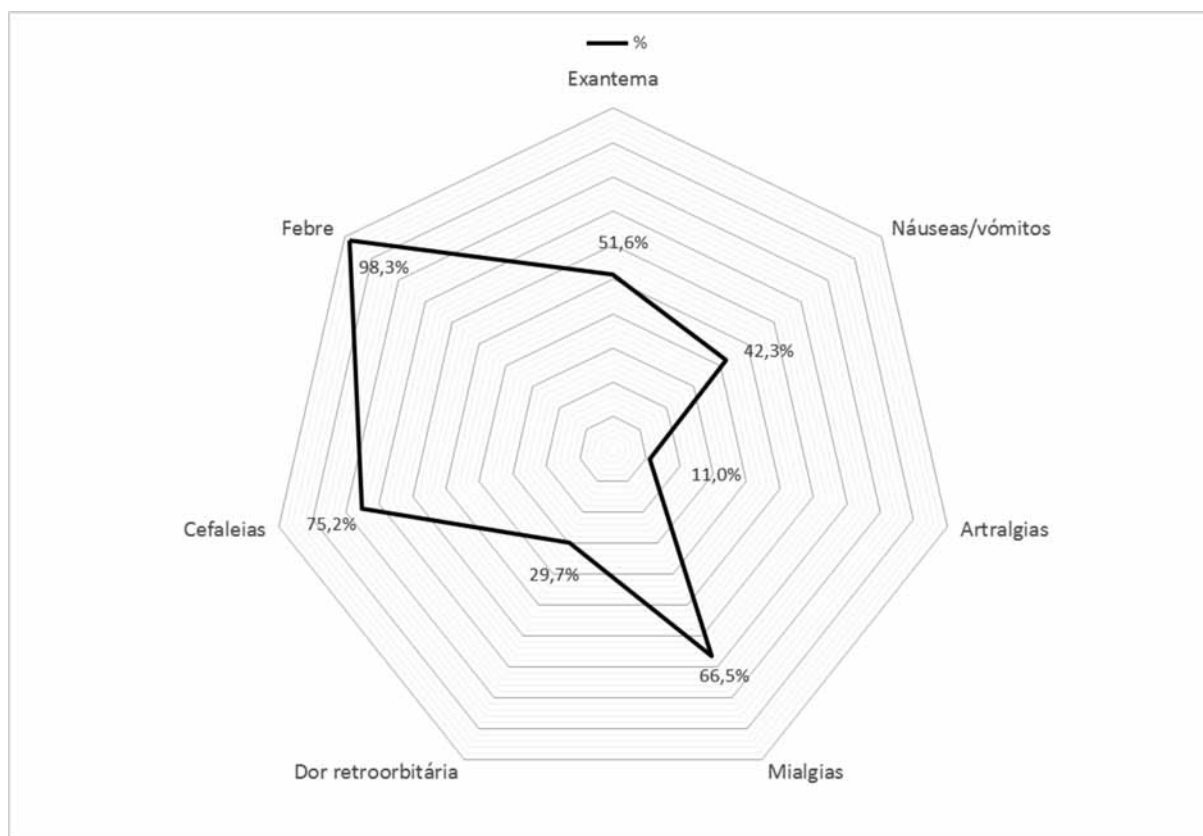


Figura 2. Sintomatologia (%) na apresentação.

Foram identificadas manifestações hemorrágicas em 18 (9,9%) doentes, sendo a epistaxe a apresentação mais frequente (61,1%), seguida de petéquias, púrpura e gengivorragia em percentagens semelhantes (11,1%). Apenas um doente apresentou hematemese.

Relativamente aos dados analíticos, verificou-se um decréscimo dos leucócitos nos primeiros três dias de doença, com nadir no quarto dia de doença (em média 2700 células/ $\mu$ L), após o qual se verificou recuperação progressiva da contagem de leucócitos, atingindo em média valores superiores a 5000 células/ $\mu$ L, cerca do oitavo dia de doença. O valor mínimo absoluto de leucócitos foi 1000 células/ $\mu$ L. Verificou-se um decréscimo análogo da contagem total de plaquetas, atingindo o nadir ao sétimo dia de doença (em média 106000 células/ $\mu$ L), após o qual se verificou aumento progressivo, atingindo valores superiores a 150000 células/ $\mu$ L cerca do nono dia de doença. O valor mínimo absoluto de plaquetas foi 3000 células/ $\mu$ L. Apenas um doente apresentou trombocitopenia grave e sustentada, que suscitou investigação clínica, tendo sido diagnosticada posteriormente trombocitopenia imune secundária a infeção por vírus DEN. Inversamente, verificou-se um aumento do hematócrito, atingindo o pico ao sétimo dia de doença (em média 40,5%), com

diminuição posterior destes valores. O valor máximo absoluto de hematócrito foi de 48,2%. Os níveis de transaminases aumentaram progressivamente na primeira semana de doença, verificando-se para a aspartato aminotransferase (AST) um pico médio de 141 U/L ao sexto dia e para alanina aminotransferase (ALT) um pico médio de 136 U/L ao oitavo dia. Os valores absolutos máximos atingidos foram de 802 e 493 U/L, para a AST e ALT, respetivamente.

Foram identificados sinais de alarme em 48,9% dos casos, sendo os mais frequentes o aumento do hematócrito e a dor abdominal (40,7% e 28,0%, respetivamente). Os restantes sinais de alarme verificaram-se numa minoria dos doentes e incluíram hemorragia de mucosas e diminuição súbita da febre em 7,1% dos casos, vômitos persistentes em 4,4% e plaquetas <50000 células/ $\mu$ L em 3,3%.

O diagnóstico laboratorial foi efetuado predominantemente por doseamento de IgM por ELISA (87,9%), com apenas 9,9% dos doentes diagnosticados por teste de rastreio. O diagnóstico por seroconversão de IgG foi realizado em apenas 2,2% dos casos. Em média, a confirmação laboratorial foi efetuada ao quinto dia de doença ( $5,4 \pm 2,6$  dias, máximo em D19; mínimo em D1). Nas pesquisas aleatórias efetuadas pelo laboratório de referência, foi identificado apenas o serotipo DEN-1.

No período do surto foram internados 29 doentes (taxa de internamento 15,9%), sete em unidade de internamento de curta duração (UICD) e 22 em enfermaria de pediatria. A duração média do internamento foi de 3,8 dias ( $3,8 \pm 3,5$  dias). Os motivos de internamento mais frequentemente registados foram vômitos incoercíveis (27,6%), trombocitopenia (13,8%) e desidratação (10,3%). Com igual frequência ( $n = 2$ ) foram internadas crianças com hemorragia, leucopenia, dor abdominal e rabiomiólise. Não se verificaram internamentos em cuidados intensivos e não ocorreram óbitos.

## DISCUSSÃO

Neste primeiro surto de dengue na ilha da Madeira, cuja duração foi de aproximadamente seis meses, foram confirmados 182 casos, com origem predominantemente no concelho do Funchal, freguesia de Santa Luzia, a freguesia onde foi identificado o vetor pela primeira vez em 2004. Vários fatores poderão ter estado na origem do surto. Constatou-se um aumento da precipitação nas semanas precedentes ao início do surto, antecedido de uma temporada em que não se verificou precipitação. Estas condições climáticas criaram as condições ideais para a rápida proliferação do mosquito, originando uma elevada densidade do vetor. A presença de hospedeiros humanos suscetíveis e a introdução do vírus na região, importado da América Latina, permitiram a explosão do surto.

A presença de imunidade de grupo, as alterações climáticas e o reforço das medidas de controlo do vetor são fatores estabelecidos que contribuem para a cessação das epidemias<sup>15</sup> e que poderão ter condicionado a diminuição progressiva do número dos casos após o pico de incidência entre a 43ª e a 46ª semana de 2012.

O facto de a maioria das infeções ser assintomática ou minimamente sintomática em crianças com idade inferior a 15 anos<sup>2</sup>, poderá justificar a menor incidência da doença em idade pediátrica (413,5 novos casos/100000 habitantes), quando comparada com os cerca de 1900 casos prováveis notificados em idade adulta, que correspondem a uma taxa de incidência de 850,9/100000 habitantes.

Em concordância com outros estudos, a febre, as cefaleias e as mialgias foram os sintomas predominantes<sup>2</sup>. Contrariamente, a elevada frequência de dor retro-orbitária e astenia não se verificou na nossa população. Este facto pode estar associado às características da população estudada, predominantemente constituída

por crianças em idade pré-escolar e escolar (63,2%), cuja sintomatologia poderá não ser tão prontamente identificada ou verbalizada. Com base nestes resultados, tentou-se definir o “doente tipo”: trata-se de uma criança do sexo masculino, com dez anos de idade, residente no Funchal, na freguesia de Santa Luzia e que se apresenta com um quadro de febre, mialgias e cefaleias e, eventualmente, exantema e náuseas ou vômitos.

As manifestações hemorrágicas surgiram em aproximadamente 10% dos casos, valor significativamente inferior ao encontrado num estudo tailandês que identificou a presença de hemorragia espontânea em 68% das crianças com dengue<sup>2</sup>. As manifestações hemorrágicas mais frequentes foram as hemorragias da mucosa nasal e da pele, dados comparáveis aos estudos revistos<sup>2</sup>. Relativamente aos dados laboratoriais, constatámos a ocorrência de bicitopenia, com atingimento mais precoce da série leucocitária, como esperado.

A presença de sinais de alarme (dor abdominal, vômitos persistentes, diminuição súbita da febre, acumulação de fluidos no espaço extravascular, hemorragia de mucosas, letargia/agitação, hepatomegalia, aumento do hematócrito e trombocitopenia  $< 50000$  células/ $\mu\text{L}$ ), nos primeiros quatro dias de doença deve constituir motivo de internamento, pois pode prenunciar a evolução para formas mais graves de dengue. Cerca de metade dos casos identificados apresentaram sinais de alarme; no entanto, apenas 15,9% dos doentes foram internados. O principal motivo de internamento foram os vômitos incoercíveis, seguido de trombocitopenia (quatro doentes, dos quais apenas dois com plaquetas  $< 50000$  células/ $\mu\text{L}$ ). Quatro doentes foram internados sem concordância com os critérios de internamento definidos pela Direção Geral de Saúde, dois por leucopenia e dois por rabiomiólise. A maioria dos internamentos decorreu em enfermaria de pediatria (75,8%), sendo em média de curta duração (3,8 dias) e com evolução tendencial para a cura. A ausência de internamentos em cuidados intensivos e de mortalidade comprovam o caráter mais benigno da primoinfeção pelo vírus DEN.

Neste primeiro surto de dengue na RAM, foi identificado apenas o serotipo DEN-1. Sendo a imunidade serotipo-específica, a introdução de um serotipo diferente na região poderá ter consequências devastadoras, pois a infeção secundária é fator de risco para formas mais graves de doença, nomeadamente febre hemorrágica de dengue<sup>16</sup>. Como tal, deverão ser mantidos os esforços de controlo entomológico, nomeadamente com medidas de saneamento básico quer a nível público



quer das habitações privadas. O uso de medidas de proteção individuais (químicas e/ou físicas) também está recomendado e poderá ser uma forma de evitar a infeção quer primária quer secundária.

Relativamente ao futuro, tendo em conta que a atividade epidémica é o padrão predominante de transmissão do vírus DEN em ilhas pequenas, espera-se uma incidência variável de ano para ano. As epidemias surgem habitualmente com anos de intervalo, permitindo assim a acumulação de indivíduos suscetíveis para poder perpetuar a epidemia<sup>14</sup>, pelo que se devem manter as medidas de vigilância, controlo do vetor e proteção individual.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Instituto Português do Mar e da Atmosfera pela colaboração no presente estudo.

### APRESENTAÇÕES PRÉVIAS E PRÉMIOS

O presente estudo foi apresentado sob a forma de comunicação oral no 14º Congresso Nacional de Pediatria. Recebeu o Grande Prémio SPP 2013.

### CORRESPONDÊNCIA

Leonor Castro  
leonor.g.castro@gmail.com

**Recebido:** 16/04/2014

**Aceite:** 26/07/2014

### REFERÊNCIAS

1. Simpício ACR. *Dengue – Diagnóstico e Manejo Clínico: Criança*. 1ª edição. Brasília: Editora MS; 2011.
2. Rothman AL, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj A. Clinical presentation and diagnosis of dengue virus infections. <http://www.uptodate.com>. Acedido em dezembro de 2013.
3. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organization 2009. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>.
4. Dengue and severe dengue. WHO Fact sheet Nº. 117. <http://www.who.int>. Acedido em abril de 2013.
5. La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, *et al*. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France. *Euro Surveill* 2010;15(39):pii=19676. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19676>.
6. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobučar A, Pem-Novosel I *et al*. Autochthonous Dengue Fever in Croatia, August–September 2010. *Euro Surveill* 2011;16(9):pii=19805. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19805>.
7. Wichmann O, Jelinek T. TropNetEurop: Surveillance of imported dengue infections in europe. *Euro Surveill* 2003;7(32):pii=2271. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2271>.
8. Jelinek T. Trends in epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe. *Euro Surveill* 2009;14(25):pii=19250. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19250>.
9. Abordagem de casos de Dengue. Orientação da Direção Geral de Saúde nº 14/2012. <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i017887.pdf>.
10. Alves MJ, Amaro F, Osório H, Luz T, Parreira P, Zé-Zé L. Diagnóstico laboratorial de dengue no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: casos autóctones na Madeira. *Boletim Epidemiológico Observações* 2013;3:2.
11. Almeida APG, Gonçalves YM, Novo MT, Sousa CA, Melim M, Gracio AJ. Vector monitoring of *Aedes aegypti* in the Autonomous Region of Madeira, Portugal. *Euro Surveill* 2007;12(46):pii=3311. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3311>.
12. Casos de dengue na Região Autónoma da Madeira – actualização 10 /10 / 2012. Comunicado do Diretor Geral da Saúde nº 46.03.v1. <http://www.dgs.pt>.
13. Dengue na ilha da Madeira – situação em 01 Setembro 2013. <http://www.dgs.pt>.
14. Surto de dengue na ilha da Madeira – situação em 7 de Abril de 2013. <http://www.dgs.pt>.
15. Rothman A. Epidemiology of dengue virus infections. <http://www.uptodate.com>. Acedido em dezembro de 2013.
16. Anders KL, Nguyet NM, Nguyen VVC, Nguyen TH, Tran TT, Le Bich L, *et al*. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:127-134.