

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CARLOS ALBERTO FERRETE ZUCATELLI
ELDER CARDOSO PINHEIRO

PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS CASOS DE DENGUE HEMORRÁGICA E
DENGUE COM COMPLICAÇÃO INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE 2003 A 2008

Belém
2009

CARLOS ALBERTO FERRETE ZUCATELLI
ELDER CARDOSO PINHEIRO

PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS CASOS DE DENGUE HEMORRÁGICA E
DENGUE COM COMPLICAÇÃO INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE 2003 A 2008

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rita Catarina Medeiros Sousa.

Belém
2009

CARLOS ALBERTO FERRETE ZUCATELLI
ELDER CARDOSO PINHEIRO

PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS CASOS DE DENGUE HEMORRÁGICA E
DENGUE COM COMPLICAÇÃO INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE 2003 A 2008

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

RESUMO

A dengue é uma doença viral aguda em franca expansão no mundo, constituindo assim, grave problema de saúde pública. As formas de apresentação clínica incluem infecção assintomática, doença clássica, febre hemorrágica e formas não usuais. Este trabalho teve como objetivo descrever o perfil clínico e laboratorial dos pacientes com Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Dengue com Complicação (DCC) internados no Hospital João de Barros Barreto (período de 2003 a 2008), através da coleta de informações obtidas do prontuário destes pacientes e análise estatística sob suporte do programa BioEstat versão 5. DCC foi a forma da doença mais freqüente (n=68, 66.67%) entre 102 indivíduos incluídos no estudo. FHD foi mais freqüente entre as crianças (n=21, 61.76%), enquanto que na DCC predominou o grupo de adultos jovens (n=31, 45.58%). Os sinais e sintomas mais encontrados em ambos os grupos foram: febre, cefaléia, mialgias e sangramentos espontâneos. No grupo com FHD evidenciou-se hemoconcentração (hematócrito elevado), além de maior ocorrência de derrames cavitários, no momento da admissão. Plaquetopenia abaixo de 50.000 mm³ e sangramentos foram comuns em ambos os grupos. Todos os casos de óbito ocorreram na DCC. Este estudo mostra que os casos de maior gravidade com evolução fatal são por complicações outras que não o extravasamento e sangramentos, ressaltando a importância das formas não usuais como causa maior de óbito.

Palavras Chave: Dengue, Febre Hemorrágica da Dengue, Dengue com Complicação.

ABSTRACT

Dengue is an acute viral disease booming worldwide, being then a serious public health problem. The clinical presentation forms include asymptomatic infection, classic disease, hemorrhagic fever and unusual ways. This study aimed to describe the clinical and laboratory profile of patients with Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) and Dengue with Complication (DC) at the Hospital João de Barros Barreto (period 2003 to 2008) through the collection of information obtained from medical records of patients and statistical analysis support under the program BioEstat version 5. DC was the most common form of disease (n = 68, 66.67%) among 102 individuals included in study. DHF was most frequent among children (n = 21, 61.76%), while the group of young adults predominated in the DC (n = 31, 45.58%). The signs and symptoms most found in both groups were fever, headache, myalgia and spontaneous bleeding. The group with DHF showed up hemoconcentration (high hematocrit) and increased occurrence of cavities spills at the time of admission. Thrombocytopenia below 50,000 mm³ and bleeding were common in both groups. All cases of death occurred in the DC. This study shows that cases of more severity with fatal outcome are involved with complications other than leakage and bleeding, highlighting the importance of unusual forms as cause of death.

Key-words: Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Complicated Dengue.

SUMÁRIO

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 7 |
| 1.1. | OBJETIVO GERAL..... | 7 |
| 1.2. | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 8 |
| 2. | REVISÃO DE LITERATURA..... | 9 |
| 2.1. | ETIOLOGIA..... | 9 |
| 2.1.1. | CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS..... | 9 |
| 2.2. | EPIDEMIOLOGIA..... | 10 |
| 2.2.1. | TRANSMISSÃO..... | 11 |
| 2.2.2. | FATORES DE RISCO PARA A DENGUE HEMORRÁGICA..... | 12 |
| 2.3. | PATOGENIA E RESPOSTA IMUNE..... | 12 |
| 2.4. | FISIOPATOLOGIA DA DENGUE HEMORRÁGICA..... | 13 |
| 2.5. | PATOLOGIA..... | 16 |
| 2.6. | QUADRO CLÍNICO..... | 17 |
| 2.6.1. | FEBRE DA DENGUE CLÁSSICA..... | 18 |
| 2.6.2. | DENGUE HEMORRÁGICA (FHD/SCD)..... | 18 |
| 2.6.3. | FORMAS CLÍNICAS MENOS FREQUENTES..... | 20 |
| 2.7. | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 21 |
| 2.8. | DIAGNÓSTICO..... | 22 |
| 2.9. | CONDUTA TERAPÊUTICA..... | 23 |
| 2.9.1. | GRUPO A..... | 24 |
| 2.9.2. | GRUPO B..... | 25 |
| 2.9.3. | GRUPOS C E D..... | 26 |
| 2.9.4. | CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR..... | 27 |
| 2.9.5. | CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR..... | 28 |
| 2.10. | PROFILAXIA..... | 28 |
| 3. | CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 29 |
| 3.1. | TIPO DE PESQUISA..... | 29 |
| 3.2. | LOCAL DA PESQUISA..... | 29 |
| 3.3. | INDIVÍDUOS E AMOSTRA DO ESTUDO..... | 29 |
| 3.4. | COLETA DE DADOS..... | 29 |
| 3.5. | PROCEDIMENTOS..... | 30 |
| 3.6. | ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS..... | 30 |

| | | |
|------|--|----|
| 3.7. | ASPECTOS ÉTICOS..... | 31 |
| 4. | RESULTADOS..... | 32 |
| 5. | DISCUSSÃO..... | 38 |
| 6. | CONCLUSÃO..... | 41 |
| 7. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 42 |
| | APÊNDICE A..... | 46 |
| | APÊNDICE B..... | 48 |
| | ANEXO A..... | 49 |
| | ANEXO B..... | 50 |

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose transmitida, em nosso meio, pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* infectada. Esta espécie é altamente doméstica e adaptada às condições urbanas de vida propiciadas pela sociedade moderna (UEHARA et al, 2006, p. 544).

Trata-se de uma doença infecciosa aguda, causada por um vírus da família *Flaviviridae* que se apresenta sob quatro sorotipos diferentes (1, 2, 3 e 4). As epidemias geralmente ocorrem no verão, durante ou imediatamente após períodos chuvosos à temperaturas acima de 20°C, sendo mais prevalente nos países tropicais e subtropicais do mundo, inclusive no Brasil (ALMEIDA, 2007, on-line).

A dengue pode apresentar-se com um largo espectro de manifestações clínicas, incluindo a forma assintomática, clássica, febre hemorrágica da dengue e formas não usuais. As manifestações clínicas pouco comuns dessa doença são geralmente devido a uma condição multifatorial associada com a agressão direta pelo vírus da dengue (SOUZA, 2008, p. 456).

A investigação laboratorial desse arbovírus inclui vários tipos de exames, desde os inespecíficos até a confirmação sorológica. O hemograma de pacientes infectados apresenta leucopenia com ou sem linfócitos atípicos, trombocitopenia ($<100.000 \text{ mm}^3$) e em alguns casos, hemoconcentração (Ibidem, p. 456). Tais alterações são mais marcantes nas formas mais graves da doença (dengue hemorrágica e formas não usuais). A identificação precoce dos potenciais casos mais graves é fundamental para um melhor manejo clínico, evitando óbito.

1.1. OBJETIVO GERAL

Conhecer o perfil clínico e laboratorial dos pacientes com dengue hemorrágica e dengue com complicação internados no Hospital João de Barros Barreto.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características clínicas da FHD;
2. Descrever os aspectos laboratoriais referentes a plaquetas, hemoconcentração, leucócitos, níveis de aminotransferases;
3. Conhecer o subtipo viral envolvido no caso de FHD;
4. Classificar a dengue quanto à categoria e o grau de severidade da FHD;
5. Descrever os dados demográficos e epidemiológicos da população estudada.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A dengue é considerada a mais importante arbovirose que afeta o homem em termos de morbidade e mortalidade. É transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, e pertence à família *Flaviviridae* (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 343). O vírus dengue apresenta quatro diferentes sorotipos que estão distribuídos em várias regiões do mundo tropical. Nos últimos anos a difusão de seu principal vetor, *Aedes aegypti*, permitiu a sua introdução em muitas áreas novas. Nas Américas, a circulação viral tem sido intensa nas últimas três décadas. Outros fatores que têm contribuído para o aumento dessa atividade são: o rápido crescimento e a urbanização das populações nas áreas tropicais sem infra-estrutura básica de saneamento, coleta de lixo etc , assim como, a maior frequência de viagens (ROSA *et al*, 1997, p. 227).

2.1. ETIOLOGIA

2.1.1. CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS

O vírus dengue pertence ao grupo B dos arbovírus, gênero *Flavivirus*. Este gênero abrange 60 vírus, 21 dos quais já foram descritos como sendo patogênicos para o homem. Compreende 4 sorotipos antigenicamente distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Após um período de incubação de 4 a 6 dias (mínimo de 3, máximo de 10), o vírus está presente no sangue dos pacientes (fase aguda da doença). A infecção por esses sorotipos no homem produz imunidade permanente contra reinfecção pelo sorotipo causador da infecção, mas apenas imunidade temporária contra os outros. Cada um desses 4 sorotipos pode causar ou a febre clássica da dengue ou febre hemorrágica da dengue, com ou sem choque, e não é conhecido se um tipo é mais patogênico que o outro (Ibidem, p. 227, 228). Porém, Nishiura e Austead (2007, p. 1012) demonstraram, após reanálise de estudos clássicos sobre a história natural das infecções pelo vírus da dengue (DEN-1 e DEN-4), haver diferença no grau de severidade da febre da dengue entre os sorotipos DEN-1 e DEN-4, sugerindo, assim como outros estudos recentes, que a infecção primária pelo sorotipo DEN-4 resulta em doença relativamente mais branda e que a infecção primária pelo sorotipo DEN-1 resulta em manifestações bastante graves.

O RNA dos *Flavivírus* é de polaridade positiva e possui dez genes, na seguinte ordem: 5' -C-PrM-E-NS 1-NS2a-NS2b-NS3-NS4a-NS4b-NS5-3'. Cada um destes genes codifica proteínas do mesmo nome: três estruturais (E, prM e C) e sete não estruturais (NSI, NS2a e NS2b, NS3, NS4a e NS4b, e NS5) (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 343).

A proteína E localiza-se nas espículas do envelope, é fundamental para a ligação viral ao receptor de membrana e possui os mais importantes domínios antigênicos dos vírus da dengue, os quais podem ser detectáveis por anticorpos monoclonais. As proteínas não estruturais, em contato com a superfície celular ou secretadas, também possuem capacidade antigênica (Ibidem, p. 344).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, a dengue constitui um problema de saúde pública com mais de 1,8 milhão de casos notificados ao Ministério da Saúde até junho de 2000, o que representa 80% dos casos existentes nas Américas (BRANCO, 2003, p. 435).

O vetor *Aedes aegypti* foi detectado em 1975, na Bahia, e dois anos depois, já foi encontrado no Rio de Janeiro e hoje existe em quase todo território nacional. Vários fatores contribuíram para a disseminação do vetor em áreas urbanas, como: a falta de continuidade de ações contra o mosquito, a ineficácia dos métodos atuais de combate ao vetor, a falta de incentivo para desenvolver novas estratégias, o despreparo de recursos humanos, pouco investimento financeiro na área, o abastecimento de água irregular nas zonas urbanas, a falta de educação continuada da população, etc. O próprio ciclo do vetor tem características que colaboram para essa disseminação, pois a fêmea do mosquito faz a postura de seus ovos na superfície de reservatórios próximos à água, que, ao serem encobertos, eclodem. O ovo que fica colado à parede do reservatório pode permanecer viável por até dois anos e hoje, como já demonstrado por Kouri (1998), já existe a transmissão vertical do vírus. Como não existem métodos viáveis de combater a fase de ovo, pode haver o transporte do vírus desta forma para as mais variadas regiões (Ibidem, p.435).

Em novembro de 1996, surtos da infecção foram reconhecidos novamente em Redenção e, pela primeira vez em Belém. Até meados de dezembro foram confirmados 31 casos em Belém e 34 em Redenção, ainda que o número de casos suspeitos tenha sido bem maior. O agente responsável foi novamente o DEN-1 (Ibidem, 231).

A última epidemia no Brasil ocorreu em 2002, com a introdução do DEN-3. 794.219 casos foram relatados, a maioria desses no Rio de Janeiro. Nos anos seguintes a dispersão do DEN-3 para outros estados brasileiros, resultaram em surtos e epidemias, mas sem atingir os níveis de 2002. A Secretaria de Vigilância da Saúde do Ministério da Saúde registrou 438.949 casos de dengue clássica, 926 casos de dengue hemorrágica e 98 mortes de Janeiro a Julho de 2007 (SOUZA, 2008, p. 458).

2.2.1. TRANSMISSÃO

A transmissão ao homem se dá através da picada de dípteros hematófagos, principalmente do *Aedes aegypti*. Outros mosquitos do gênero *Aedes* como, *Aedes albopictus* e *Aedes africanus* têm sido associados como vetores secundários na Ásia e África, respectivamente (ROSA *et al*, 1997, p.227).

A picada pelo mosquito geralmente ocorre durante o dia, em zonas urbanas. Este se infecta ao sugar um homem em seu período virêmico, que dura em torno de cinco dias. Cerca de duas semanas depois, ao fazer novo repasto sangüíneo, o vetor inocula vírus em outro homem, que, dependendo do seu estado imunológico, poderá ou não desenvolver doença. Portanto, o homem suscetível, em sete dias, estará apresentando viremia e desenvolverá os diversos quadros clínicos da dengue, que vão desde os assintomáticos ou oligossintomáticos, até os mais graves, como FHD, síndrome do choque da dengue (SCD) ou mesmo formas não usuais de grande letalidade (BRANCO, 2003, p. 436).

Existe imunidade permanente para cada sorotipo e cruzada entre os sorotipos por até três meses da infecção, depois disto e por até 20 anos algumas pessoas ficam mais predispostas, nas infecções subseqüentes, a ter as formas de choque ou hemorrágica (GUZMÁN apud BRANCO, 2003, p. 436).

2.2.2. FATORES DE RISCO PARA A DENGUE HEMORRÁGICA

De acordo com Vaughn et al (2000), a severidade da doença estaria relacionada basicamente a altos títulos de viremia, infecção secundária pelo vírus dengue (infecção prévia sensibiliza o paciente e aumenta o risco desse indivíduo apresentar ou desenvolver a forma hemorrágica – fenômeno da imunofacilitação) e infecções primárias pelo sorotipo viral 2.

Baixas taxas de *clearance* viral e de imunocomplexos estão associados com ativação imune subsequente, contribuindo para a progressão para Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). Além disso, carga viral no dia da defervescência pode prever casos de FHD (WANG et al, 2006, p. 1023).

Kalayanarooj et al (2007), observaram correlação entre maior severidade de doença e infecção secundária em indivíduos do grupo sanguíneo AB.

2.3. PATOGENIA E RESPOSTA IMUNE

Uma vez inoculado o vírus da Dengue, através da picada do mosquito, a sua primeira replicação ocorre em linfonodos locais, assim como em células dendríticas residentes no local. Depois disso, produz-se a viremia, o que leva à disseminação do vírus por todo o organismo, livre no plasma ou no interior de monócitos/macrófagos. Os vírus dengue têm tropismo por estas células fagocitárias, as quais são reconhecidas como importantes sítios para sua replicação (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 348).

Acredita-se que a resposta imune do hospedeiro frente à infecção seja dada de duas formas diferentes. A primeira previne e propicia a recuperação nas infecções. A segunda, está relacionada à imunopatologia da dengue hemorrágica (Ibidem, p. 348).

Macrófagos, monócitos do sangue periférico, células linfóides reativas do baço e linfócitos periféricos podem ser os maiores alvos da replicação viral em infecções humanas (JESSIE et al, 2004, p. 1417).

A resposta humoral tem fundamental importância para a prevenção e a cura das infecções. Os anticorpos, após ligarem-se, principalmente a epítomos da proteína E, no envelope, promovem lise viral ou bloqueio da ligação aos receptores celulares levando à neutralização viral. Anticorpos contra a NS1 promovem lise viral fixando o complemento. Além disso, os anticorpos atuam como mediadores de fenômenos de citotoxicidade por linfócitos CD8+, através de seus receptores para a porção Fc de imunoglobulinas (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 348).

A infecção primária (primoinfecção) por dengue estimula a produção de anticorpos IgM, detectáveis a partir do quarto dia, após o início dos sintomas, atingindo os níveis mais elevados por volta do sétimo ou oitavo dia e declinando lentamente, passando a não serem detectáveis após alguns meses. As IgG são observadas, em níveis baixos, a partir do quarto dia após o início dos sintomas, elevam-se gradualmente atingindo altos valores em duas semanas e mantêm-se detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o sorotipo infectante, provavelmente por toda a vida. Os anticorpos obtidos durante infecção por um tipo de dengue também protegem da infecção por outros tipos virais: entretanto, esta imunidade é mais curta, com duração máxima de 3 meses. Infecções por dengue, em indivíduos que já tiveram contato com outros sorotipos do vírus, ou mesmo outros *Flavivírus* (como os vacinados contra a febre amarela), podem alterar o perfil da resposta imune que passa a ser do tipo anamnésico ou de infecção secundária (reinfecção), com baixa produção de IgM, e resposta grande, precoce, de IgG (Ibidem, p. 348).

Nos quadros de dengue a sintomatologia geral de febre e mal-estar relaciona-se a presença, em níveis elevados, de citocinas séricas, como TNF- α , IL-6, IFN γ etc. As mialgias relacionam-se, em parte, à multiplicação viral no próprio tecido muscular, inclusive o oculomotor é acometido, produzindo cefaléia retrorbitária (Ibidem, p. 349).

2.4. FISIOPATOLOGIA DA DENGUE HEMORRÁGICA

Embora a patogênese da DHF não esteja completamente compreendida, vários riscos têm sido relatados: infecção secundária com cepas heterólogas, infecção primária em recém-

nascidos de mães dengue-ímmunes, diferente virulência das cepas e diferente susceptibilidade humana de acordo com a raça ou fatores genéticos (NISHIURA e HAUSTEAD, 2007, p. 1007).

A resposta ímmune responsável pela patogenia da dengue hemorrágica pode ser observada em dois grupos de indivíduos: acima de um ano de idade, com infecção secundária por dengue (mais de 90% dos casos); e crianças menores de um ano, com infecção primária, filhas de mães que apresentam anticorpos para dengue. Portanto, pode-se supor que a presença de anticorpos contra o vírus e células T de memória tenham importante papel neste quadro fisiopatológico (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 349).

Uma seqüência de infecções por dengue foi claramente definida como importante fator de risco para FHD/SCD (Febre da Dengue hemorrágico/Síndrome de choque da Dengue). Em epidemias de FHD/SCD, ocorridas no Sudeste Asiático e ilhas do Oceano Pacífico, observou-se que pacientes com FHD/SCD sofreram, com maior freqüência, infecção inicial por dengue tipos 1, 3 ou 4, seguida, após intervalo de um a cinco anos, de infecção por dengue tipo 2. Em 1981, na epidemia de FHD/SCD ocorrida em Cuba, isolou-se de pacientes o tipo 2, quatro anos após a ocorrência de uma epidemia “benigna” do tipo 1. Na ocasião, determinou-se que o risco de FHD/SCD, em infecção secundária, seria aproximadamente 100 vezes maior do que em uma primoinfecção (Ibidem, p. 349).

Os fagócitos mononucleares são implicados na fisiopatologia da FHD/SCD. Estudos sobre a resposta ímmune na infecção seqüencial por dengue mostram que anticorpos preexistentes podem não neutralizar um segundo vírus infectante de sorotipo diferente e, em muitos casos, paradoxalmente, amplificam a infecção, facilitando a este novo tipo infectante, a penetração em monócitos, utilizando para isto os receptores de membrana Fc γ . Esse fenômeno seria explicado pela ligação dos anticorpos dirigidos contra o sorotipo responsável pela primeira infecção ao sorotipo infectante atual, porém sem a capacidade de neutralizá-lo. Este vírus teria agora a oportunidade de penetrar nas células através do seu receptor natural e pelos receptores Fc γ das imunoglobulinas. Este quadro é ainda agravado pelo estímulo causado pela liberação de IFN γ por células CD4⁺ ativadas, causando uma exposição aumentada dos receptores Fc γ na membrana dos macrófagos e, assim, tornando-os mais permissíveis ao vírus. Acredita-se que indivíduos com FHD/SCD possuam populações de

macrófagos maciçamente infectadas e produzam viremias elevadas. Uma presença aumentada de moléculas HLA classes I e II nos macrófagos estimulados pelo IFN γ também facilitaria o reconhecimento de um maior número de epítomos virais pelos linfócitos CD4 $^+$ e CD8 $^+$, com conseqüente liberação aumentada de linfocinas (Ibidem, p. 349).

A presença de antígenos de dengue expressos na membrana macrofágica induz fenômenos de eliminação imune por linfócitos T CD4 $^+$ e CD8 $^+$ citotóxicos. Os macrófagos, ativados pelos linfócitos e agredidos ou lisados pelas células citotóxicas, liberam tromboplastina, que inicia os fenômenos da coagulação e, também, liberam proteases ativadoras do complemento, causadoras da lise celular e do choque. O fator de necrose tumoral α (TNF- α), de origem macrofágica e linfocitária, foi observado com níveis elevados, em casos graves de FHD/SCD. O TNF- α afeta células inflamatórias e endoteliais, podendo contribuir para a trombocitopenia e induz a IL-8, estimulando liberação de histamina pelos basófilos e aumentando a permeabilidade vascular. A IL-6 foi observada com níveis elevados em alguns casos graves de FHD/SCD, e foi relacionada à hipertermia apresentada pelos pacientes. Anafilotoxinas como C3a e C5a, leucotrienos, histamina e o fator inibidor do ativador do plasminogênio (que impede a fibrinólise e leva à deposição de fibrina intravascular) encontram-se presentes por curto tempo no FHD/SCD. Também contribui para a fisiopatogenia da dengue hemorrágica a própria agressão viral ao macrófago, relacionando-se esta à virulência da cepa infectante (Ibidem, p. 349, 350).

Outros estudos mostraram também níveis, significativamente maiores, de receptores solúveis, tais como CD8, receptor solúvel de Interleucina 2 e receptor II de Fator de Necrose Tumoral, no soro ou plasma de crianças com FHD do que naquelas com Febre da Dengue (FD). Aumentos expressivos do marcador de ativação CD69 em células T CD8, foi demonstrada durante a infecção aguda, sendo significativamente maior na FHD do que na FD durante os estágios iniciais da infecção (MANGADA et al. 2002, p. 1697).

Portanto, a FHD/SCD tem ,como base fisiopatogênica uma resposta imune anômala envolvendo leucócitos, citocinas e imunocomplexos, causando aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial sem destruição do endotélio, causando queda da pressão arterial com ou sem manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 350).

O segundo grupo de pacientes de risco para FHD/SCD são lactentes que receberam, intra-útero, anticorpos maternos contra dengue. Com o passar de meses, estes anticorpos, que apresentam decaimento paulatino, atingem níveis subneutralizantes. No caso de infecção destes lactentes pelo mesmo tipo de dengue que causou a infecção materna e na presença dos anticorpos subneutralizantes, ocorreria o fenômeno de facilitação da entrada do vírus em macrófagos e estes pacientes desenvolveriam FHD/SCD (Ibidem, p. 350).

A FHD/SCD em lactentes está associada com uma maior mortalidade quando comparado com crianças mais velhas, devido a menor capacidade do primeiro grupo de compensar a hipovolemia vascular e ocasionais complicações graves, como sangramento gastrointestinal, disfunção hepática ou encefalopatia (SIMMONS et al. 2007, p. 422).

Segundo Torres (2005), após análise de vários estudos epidemiológicos, são fatores de risco para ocorrência de FHD a presença de anticorpos subneutralizantes (infecção secundária), idade abaixo de 15 anos, sexo feminino e etnia (fenótipo branco).

2.5. PATOLOGIA

Alterações patológicas na dengue foram observadas, principalmente, nos casos de FHD/SCD: hemorragias cutâneas em trato gastrointestinal, no septo interventricular cardíaco, no pericárdio, em espaços subaracnóides e superfícies viscerais. Hepatomegalia e derrames cavitários também são freqüentes. Os derrames em cavidade abdominal e espaço pleural possuem alto teor protéico, sendo a albumina predominante, e contém pouco material hemorrágico (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 350).

Estudos anatomopatológicos em casos fatais de dengue hemorrágico permitiram concluir que as principais alterações provocadas pelo vírus se concentram em três órgãos e/ou sistemas: fígado, sistema retículo-endotelial e sistema vascular (ROSA et al, 1997, p. 233).

Observa-se à microscopia edema perivascular com grande extravasamento de hemácias e infiltrado rico em monócitos e linfócitos, sem evidências de dano às paredes

vasculares. Em alguns pacientes adultos com hemorragias, observam-se abundantes megacariócitos em capilares pulmonares, glomérulos renais, sinusóides hepáticos e esplênicos. São evidências de coagulação intravascular. Em linfonodos e baço há proliferação linfoplasmocitária com grande atividade celular e necrose de centros germinativos. Reduz-se a polpa branca esplênica e ali se observa linfocitólise abundante com fagocitose dessas células. Na medula óssea, ocorre bloqueio da maturação megacariocítica e de outras linhagens celulares. No fígado observam-se hiperplasia, necrose hialina de células de Kupffer e a presença, em sinusóides, de células mononucleares com citoplasma acidófilo e vacuolizado, semelhantes a corpúsculos de Councilman, encontrados na febre amarela. Os hepatócitos apresentam graus variáveis de esteatose e necrose mediozonal. Os rins apresentam glomerulonefrite, provavelmente, por deposição de imunocomplexos em membrana basal glomerular. Contudo, chama a atenção o fato de que as lesões patológicas observadas, excetuando-se as relacionadas a hemorragias profusas, não justificam a extrema gravidade e o óbito nesses casos de FHD/SCD (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 350, 351).

2.6. QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas ocorrem após um período de incubação de dois a oito dias, sendo muito variáveis. Podem ser didaticamente classificadas em quatro grupos de acordo com a OMS (Ibidem, p. 208):

- Infecções assintomáticas;
- Febre indiferenciada e febre da dengue clássica;
- Febre hemorrágica da dengue/ e síndrome de choque da dengue (FHD/SCD);
- Quadros menos freqüentes (dengue não usual): hepatite, encefalite, mielite.

| Sinais de alerta na dengue |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a) dor abdominal intensa e contínua; b) vômitos persistentes; c) hipotensão postural; d) hipotensão arterial; e) pressão diferencial < 20mmHg (PA convergente); f) hepatomegalia dolorosa; g) hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena); h) extremidades frias, cianose; i) pulso rápido e fino; j) agitação e/ou letargia; k) diminuição da diurese; l) diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia; m) aumento repentino do hematócrito; n) desconforto respiratório. |

Quadro 1 – Sinais de alerta na dengue
 Fonte: BRASIL, 2005, p. 8

2.6.1. FEBRE DA DENGUE CLÁSSICA

Doença benigna na maioria dos casos, manifestando-se de forma variável quanto ao tipo e intensidade dos sintomas, de acordo com características do vírus e da população acometida (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 351).

Define-se um caso clínico de dengue, segundo a OMS, como uma doença febril aguda que dura de dois a sete dias, com dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: cefaléia e/ou dor retroorbitária; mialgia e/ou artralgia; erupção cutânea; manifestações hemorrágicas; leucopenia (TORRES, 2005, p. 176).

2.6.2. DENGUE HEMORRÁGICA (FHD/SCD)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição de FHD/SCD necessita que o paciente apresente os seguintes critérios (BRANCO, 2003, p. 437):

1. Febre ou história recente de febre;
2. Manifestações hemorrágicas;
3. Trombocitopenia ($<100.000\text{mm}^3$);
4. Evidências objetivas de extravasamento capilar (como aumento do hematócrito em 20%, albumina baixa ou derrames cavitários).

Alguns sinais de alarme com frequência estão presentes antes do extravasamento plasmático, sendo mais evidentes: vômitos frequentes, dor abdominal, hepatomegalia dolorosa, lipotímia. Considera-se choque as evidências de falha circulatória como pulso fraco e rápido, ou pressão arterial convergente $\leq 20\text{mmHg}$, ou hipotensão para a idade, ou pele fria e úmida e alteração de consciência (Ibidem, p. 437) .

O quadro costuma iniciar-se de maneira abrupta, similar à forma clássica da Dengue, com febre alta, náuseas e vômitos, mialgias e artralguas. Fenômenos hemorrágicos podem surgir no segundo ou terceiro dia de doença, com petéquias na face, véu palatino, axilas e extremidades. Prova do laço positiva é achado comum e pode preceder as sufusões hemorrágicas. Ao exame físico observa-se fígado palpável e doloroso 2 a 4 cm abaixo do rebordo costal. Esplenomegalia é encontrada em alguns casos. Hepatomegalia, hematêmese e dor abdominal indicam mau prognóstico, com provável evolução para choque (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 351-352).

A SCD costuma surgir entre o terceiro e o sétimo dia, mantendo-se por 12 a 24 horas. Pacientes mostram-se agitados e em alguns casos referem dor abdominal. Posteriormente, tornam-se letárgicos, afebris e com sinais de insuficiência circulatória: pele fria manchada e congestionada, cianose perioral, pulso rápido e sudorese fria. A pressão arterial mostra-se convergente, baixa ou imensurável. Instala-se acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Sem tratamento, o óbito costuma ocorrer em quatro a seis horas (Ibidem, p. 352).

A OMS classifica a FHD/SCD em quatro graus de gravidade (Ibidem, p. 352):

Grau I – Febre e sintomas inespecíficos tendo como única manifestação hemorrágica o teste do torniquete positivo;

Grau II – Presença de fenômenos hemorrágicos espontâneos;

Grau III – Insuficiência circulatória manifesta por pulso fraco e rápido, redução da pressão de pulso a 20mmHg, hipotensão, pele pegajosa e fria, agitação;

Grau IV – Choque profundo caracterizado por ausência de pulso e pressão arterial.

No entanto, nos últimos anos, a validade do esquema de classificação proposto pela OMS para definir a gravidade da dengue, que é baseado em estudos de crianças no Sudeste da Ásia na década de 60, tem sido questionada. Balmaseda et al. concluiu que, especialmente em adultos, a classificação da OMS é de difícil aplicação, com muitos casos graves sendo perdidos: mais de dois terços de todos os adultos com manifestações graves da doença, não foram notificados como tendo FHD (WISHMANN et al, 2007, p. 1094).

2.6.3. FORMAS CLÍNICAS MENOS FREQUENTES

As formas clínicas não usuais dessa doença estão frequentemente associadas a estados mais graves, e que muitas vezes resultam de condições multifatoriais, como o uso de drogas hepatotóxicas, além da agressão direta do vírus da dengue (SOUZA et al., 2004, p. 156-157).

Incluem quadros que acometem o sistema nervoso, como encefalites e polineuropatias (síndromes de Reye e Guillain-Barré), podendo surgir no decorrer da doença ou na convalescença (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 352).

Encefalopatia é uma rara complicação da dengue e pode ocorrer devido à hemorragia intracraniana, edema cerebral, hiponatremia, anóxia cerebral, insuficiência hepática fulminante com encefalopatia porto-sistêmica, hemorragia microcapilar ou liberação de produtos tóxicos. É uma manifestação atípica na FHD e pode aparecer de várias formas, incluindo depressão sensitiva, convulsão, alterações comportamentais, envolvimento

meníngeo e sinais focais do vírus no sistema nervoso central (SOUZA et al., 2005, p. 257-258).

O envolvimento hepático é caracterizado por hepatite aguda, com dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia, febre, coagulopatia, aumento dos níveis de aminotransferases (pico no terceiro dia após o início dos sintomas, normalizando após três semanas) e aumento de bilirrubinas, levando a icterícia. Isso pode ser explicado pela resposta ao agente, levando a alterações na perfusão de vários tecidos, numa tentativa de preservar órgãos vitais. O fígado é privado de oxigênio nos casos de choque, o que leva a lesão do parênquima e liberação, pelo hepatócito lesado, de transaminases, que são detectáveis no sangue periférico. Na maioria dos casos, os altos níveis de transaminases indicam o grau de lesão hepatocelular, prolongando o curso clínico da doença; no entanto, não há relação com o prognóstico (SOUZA, 2008, p. 459).

Insuficiência Hepática Aguda é um grave fator de complicação da infecção por dengue, predispondo a hemorragia, coagulação intravascular disseminada e encefalopatia. A associação de dano hepático e manifestações neurológicas em pacientes com FHD indica mal prognóstico, freqüentemente associado a óbito (MOURÃO et al., 2004, p. 461).

2.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por apresentar um amplo espectro clínico, as principais doenças que fazem diagnóstico diferencial são: influenza, enterovirose, sarampo, rubéola, parvovirose, eritema infeccioso, mononucleose infecciosa, exantema súbito, e outras doenças exantemáticas, hepatite infecciosa, hantavirose, febre amarela, escarlatina, sepse, meningococemia, leptospirose, malária, rickettsioses, síndromes purpúricas (síndrome de Henoch-Schonlein, doença de Kawasaki, púrpura autoimune), farmacodermias e alergias cutâneas, abdome agudo na criança (BRASIL, 2005, p. 10).

A FHD/SCD faz diagnóstico diferencial com infecções bacterianas graves, como septicemias por Gram-negativos e estafilococos, febre amarela e malária grave por *Plasmodium falciparum* (Ibidem, p. 209).

2.8. DIAGNÓSTICO

Pode ser clínico, principalmente nas epidemias, e/ou laboratorial (BRANCO, 2003, p. 438).

O valor diagnóstico da prova do laço foi recentemente avaliado em um grande estudo realizado entre 905 crianças Vietnamitas; resultados positivos foram encontrados em apenas 42% dos pacientes infectados pelo vírus da dengue. O teste foi empregado por ser barato e de simples metodologia, que é sugestiva de dengue quando positiva, porém um teste negativo não exclui a doença. O mais importante, é que o teste não pode ser usado para prever sangramentos espontâneos ou para diferenciar entre a doença grave e leve (WISHMANN et al, 2007, p. 1092-1093).

O diagnóstico específico pode ser feito por isolamento viral por cultura ou inoculação em camundongos recém-nascidos, a partir de material colhido nos primeiros cinco dias de doença (período virêmico), além da detecção do genoma viral pela RT-PCR. A pesquisa de anticorpos IgG e IgM pelo ELISA deve ser feita após sete dias do início dos sintomas. Em materiais de necropsia a detecção viral pode ser feita através de RT-PCR e/ou imunohistoquímica (BRANCO, 2003, p. 438):

Os achados laboratoriais inespecíficos nas formas clássicas evidenciam uma infecção viral, com leucopenia, embora alguns pacientes possam apresentar leucocitose com desvio à esquerda. Também podem ser observadas linfocitose com atipias, plaquetas normais e/ou tendendo a baixar. O hematócrito e a albumina sérica são normais para idade e sexo (Ibidem, p. 438).

Nas formas de FHD/SCD existem sinais de hemoconcentração (aumento do hematócrito e da hemoglobina acima de 20% do basal do paciente), além de queda da albumina plasmática. As plaquetas geralmente estão abaixo de 100.000 mm^3 (Ibidem, p. 438).

Segundo estudo realizado por Kalayanarooj et al. (1997, p.320), sobre indicadores clínicos e laboratoriais precoces de doença aguda por dengue, níveis elevados de AST e ALT são claramente mais comuns em estágios iniciais de infecções pela dengue do que por outras doenças febris (KALAYANAROOJ, 1997, p. 320).

O aumento dos níveis de AST é geralmente maior que a elevação de ALT em pacientes com dengue durante a primeira semana de infecção, sendo um fenômeno incomum em pacientes com hepatite A, B ou C. Os níveis dessas enzimas aumentam por volta do terceiro dia de instalação da doença, atingem seu pico no sétimo ou oitavo dia e decrescem aos valores normais com três ou oito semanas (SOUZA et al, 2002, p. 326-327).

Dengue pode, portanto, provocar graus variados de dano ao parênquima hepático, ocasionando desde leve aumento das aminotransferases a aumentos de até trinta vezes dos valores de referência. Portanto o uso de testes hepáticos para avaliar o grau de dano hepático é de grande importância e marcadores como AST e ALT devem ser usados como parâmetros para avaliar severidade (SOUZA et al, 2007, p. 409-410).

2.9. CONDUTA TERAPÊUTICA

Pacientes com suspeita de dengue devem ser avaliados e a evolução cronológica da doença deve ser observada. Os sinais clássicos da doença são encontrados nos primeiros três dias e, a partir de então, deve-se observar a presença dos sinais de alerta (BRANCO, 2003, p. 438, 440).

Não há tratamento específico para a dengue. As medidas são de suporte para preservação das funções vitais do paciente. A febre alta e as dores deverão ser tratadas com paracetamol ou dipirona (doses habituais). Medicamentos que contenham ácido acetilsalicílico e seus derivados devem ser evitados por sua ação anticoagulante e irritativa na mucosa gástrica e pelo desequilíbrio ácido-básico (acidose); assim como antiinflamatórios não hormonais (ROSA et al, 1997, p. 239).

A terapia na dengue hemorrágica está voltada a corrigir eventuais alterações do equilíbrio hidroeletrólítico do organismo. A hidratação deve ser indicada sempre que o hematócrito estiver alterado (prefere-se os expansores plasmáticos, pois carregam líquidos por osmose para o espaço intravascular). A hidratação deve ser monitorada com um rígido balanço hídrico, pois na FHD não há perda verdadeira de líquidos (Ibidem, p. 239).

O Ministério da Saúde (MS) preconiza o estadiamento da dengue entre quatro grupos a fim de manejo adequado de acordo com a gravidade da doença:

GRUPO A - ausência de hemorragias e sinais de alarme;

GRUPO B - manifestações hemorrágicas sem repercussão hemodinâmica e ausência de sinais de alarme;

GRUPO C - presença de algum sinal de alarme (manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes);

GRUPO D - presença de choque (manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes).

2.9.1. GRUPO A

a) Hidratação oral.

– Orientar 60 a 80 ml/kg/dia sendo um terço para solução salina (soro oral) e os dois terços restantes líquidos caseiros (chá, água de coco, sucos, etc.);

– Primeiro dia: 80 ml/kg/dia; a partir do segundo dia 60 ml/kg/dia;

– Não interromper a alimentação;

– Não há contra-indicação ao aleitamento materno.

b) Sintomáticos:

– Para pacientes com febre elevada ou dor;

– Evitar a via intramuscular;

– Antitérmicos: dipirona ou paracetamol;

– EVITAR: salicilatos (AAS), antiinflamatórios não hormonais e drogas com potencial hemorrágico;

– Antieméticos: bromoprida;

– Antipruriginosos: o prurido que surge na dengue é autolimitado e dura de 36 a 48 horas. A terapêutica nem sempre é satisfatória. Orientar banhos frios, compressas com gelo, pasta d'água. Como medicações, podem ser feitas: loratadina.

c) Orientação aos familiares e pacientes

- Esclarecer quais são os sinais/sintomas de alerta;
- Retornar, imediatamente, se houver surgimento de algum sinal de alerta;
- Retornar pelo menos no primeiro dia de desaparecimento da febre, pois este período é considerado crítico;
- As crianças devem retornar 48 horas após a primeira consulta.

2.9.2. GRUPO B

- a) Proceder à internação para observação;
- b) Sintomáticos e Hidratação;
- c) A hidratação oral deve seguir as recomendações de pacientes do Grupo A;
- d) A conduta dependerá dos resultados dos exames inespecíficos:

I. Paciente com hemograma normal: manter internado por 48 horas em observação. Proceder à hidratação oral e administração de sintomáticos. Reavaliar;

II. Pacientes com hematócrito aumentado em até 10% acima do valor basal ou, na ausência deste, com as seguintes faixas de valores:

- Crianças: maior ou igual a 38% e menor ou igual a 42%;
- Mulheres: maior ou igual a 40% e menor ou igual a 44%;
- Homens: maior ou igual a 45% e menor ou igual a 50%;
- e/ou plaquetopenia entre 50.000 e 100.000 céls/mm³ e/ou leucopenia menor que 1.000 céls/mm³;

Como Proceder:

- Manter internado em observação por pelo menos 48 horas. Reavaliar;
- Hidratação oral rigorosa (80 ml/kg/dia): conforme orientado ao Grupo A. Na impossibilidade de hidratação oral, proceda a hidratação venosa;
- Sintomáticos;
- Ficar atento e orientar sobre os sinais de alerta.

III. Paciente com hematócrito aumentado em mais de 10% acima do valor basal ou, na ausência deste, com os seguintes valores:

- Crianças: maior de 42%;
- Mulheres: maior de 44%;
- Homens: maior de 50%;
- e/ou plaquetopenia: menor de 50.000 céls/mm³.

Como Proceder:

- Manter internado e em observação até estabilização do quadro (melhora de plaquetas e hematócrito. Ver critério de alta);
- Hidratação parenteral: 80 ml/kg/dia;
- Sintomáticos;
- Reavaliação clínica e de hematócrito após a etapa de hidratação:
 - a) Se hematócrito normal: fazer hidratação de manutenção a qual pode ser oral;
 - b) Se resposta inadequada: repetir a hidratação parenteral. Repetir avaliação clínica e de hematócrito.

2.9.3. GRUPOS C E D

- a) **Grupo C:** paciente sem hipotensão
 - Manter internado e em observação;
 - Hidratação EV imediata: 25 ml/kg em quatro horas, sendo um terço deste volume na forma de solução salina isotônica;
 - Sintomáticos;
 - Reavaliação clínica periódica;
 - Reavaliação laboratorial: plaquetas após 12 horas e hematócrito após quatro horas;
 - Se houver melhora clínica e laboratorial, iniciar etapa de manutenção com 25 ml/kg em cada uma das etapas seguintes (8 e 12 horas);
 - Se a resposta for inadequada, repetir a conduta anterior, reavaliando ao fim da etapa. Pode-se repetir a prescrição por até três vezes. Reavaliar:
 - Se houver melhora, passar para a etapa de manutenção com 25 ml/kg em cada uma das etapas seguintes (8 e 12 horas);
 - Se a resposta for inadequada, tratar como paciente com hipotensão.

- c) **Grupo D:** paciente com estreitamento da pressão, hipotensão ou choque.
- Manter internado, idealmente, em unidade de terapia intensiva;
 - Proceder à hidratação EV imediata (fase de expansão): 20 ml/kg/hora de solução salina isotônica. Se necessário, repetir por até três vezes;
 - Reavaliação clínica a cada 15 a 30 minutos e hematócrito a cada duas horas:
- Se houver melhora do choque (normalização de PA, débito urinário, pulso e respiração): proceder à terapêutica de reposição volêmica como no paciente do grupo C;
- Se a resposta for inadequada, avaliar a hemoconcentração:
- Hematócrito em ascensão: utilizar expansores plasmáticos (colóides sintéticos na dose de 10 ml/kg/hora);
- Hematócrito em queda.
- Investigar hemorragias e coagulopatias de consumo. Caso presente, proceder à transfusão de concentrado de hemácias e avaliação de especialista;
- Investigar hiperhidratação (sinais de insuficiência cardíaca congestiva) e tratar com diuréticos, se necessário.
- Monitoramento laboratorial:
- Hematócrito a cada duas horas durante o período de instabilidade. Após, estabilização, a cada quatro a seis horas nas primeiras 12 horas;
- Plaquetas a cada 12 horas.
- Corrigir demais distúrbios hidreletrolíticos e ácido básico. Para tanto, torna-se importante, gasometria arterial, eletrólitos, uréia, creatinina, etc.

2.9.4. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR (BRASIL, 2005, p. 20)

- a) Presença de sinais de alerta;
- b) Recusa na ingestão de alimentos e líquidos;
- c) Comprometimento respiratório: dor torácica, dificuldade respiratória, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade;
- d) Plaquetas $<20.000/mm^3$, independentemente de manifestações hemorrágicas;
- e) Impossibilidade de seguimento ou retorno à unidade de saúde.

2.9.5. CRITÉRIOS DE ALTA HOSPITALAR (Ibidem, p. 20)

Os pacientes precisam preencher todos os seis critérios a seguir:

- a) Ausência de febre durante 24 horas, sem uso de terapia antitérmica;
- b) Melhora visível do quadro clínico;
- c) Hematócrito normal e estável por 24 horas;
- d) Plaquetas em elevação e acima de 50.000/mm³;
- e) Estabilização hemodinâmica durante 24 horas;
- f) Derrames cavitários em reabsorção e sem repercussão clínica.

2.10. PROFILAXIA

Até o momento não existe uma vacina que imunize, simultaneamente, contra os quatro sorotipos, o que seria necessário para evitar infecções seqüenciais e conseqüentemente casos de dengue hemorrágico (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 355).

Dados de seqüência de RNA indicam que os vírus da dengue estão evoluindo e divergindo. A base molecular da virulência e patogênese da FHD deve ser melhor compreendida, para assegurar que o desenvolvimento da vacina esteja à frente da evolução do vírus (EDELMAN, 2005, p. 651).

Um ponto chave rumo ao desenvolvimento da vacina contra a dengue é que uma infecção primária com um sorotipo pode induzir proteção imune por longo prazo, para reinfecções com o sorotipo homólogo, mas apenas imunidade à curto prazo (durante vários meses), para sorotipos heterólogos (Ibidem, p. 650).

O controle da população do *Aedes aegypti* é o método mais eficaz disponível: eliminação dos criadouros de *Aedes aegypti* ou seu tratamento com larvicidas (abate) e extermínio de formas adultas com a utilização de compostos organofosforados (ROSA et al, 1997, p. 239,240).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. TIPO DE PESQUISA

Foi realizado um estudo do tipo observacional, transversal, retrospectivo.

3.2. LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no Departamento de Arquivos Médicos e Estatística (DAME).

3.3. INDIVÍDUOS E AMOSTRA DO ESTUDO

A população de estudo foi constituída pelos pacientes com dengue hemorrágica e dengue com complicações internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) no período de janeiro de 2003 a junho de 2008, de ambos os sexos, de todas as faixas etárias.

- Critérios de Inclusão;

Todos os pacientes internados no HUJBB, no período citado, que tenham sido notificados como FHD ou dengue com complicações, comprovados laboratorialmente através da detecção viral ou sorológica.

- Critérios de exclusão.

Foram excluídos da amostra os pacientes classificados como Dengue Clássica (critérios da Organização Mundial da Saúde - OMS) e aqueles com quadro clínico sugestivo de Dengue, cujo diagnóstico não foi confirmado pelo método laboratorial.

3.4. COLETA DE DADOS

Realizou-se através da coleta de dados em prontuários com a utilização de ficha-protocolo elaborada especialmente para o estudo (apêndice B), na qual estão contidas as variáveis relacionadas a características epidemiológicas, manifestações clínicas e exames laboratoriais.

As variáveis estudadas foram referentes a:

- Epidemiologia (sexo, idade, procedência);
- Clínica (febre, artralgia, mialgia, cefaléia, dor retro-orbitária, exantema, prurido, sangramentos espontâneos, prova do laço, dentre outros);
- Alterações clínico-laboratoriais graves (alterações neurológicas, disfunção cardiorespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia, hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucopenia, óbito);
- Exames laboratoriais (leucócitos, albumina, TGO, TGP, uréia, creatinina, potássio, sódio, hematócrito, plaquetas).

3.5. PROCEDIMENTOS

Após pesquisa de prontuários no Departamento de Arquivos Médicos e Estatística (DAME), procedeu-se o preenchimento do protocolo (apêndice B). Prontuários sem confirmação laboratorial foram excluídos, sendo posteriormente realizada classificação dos casos de acordo com os critérios da OMS, permanecendo para análise casos classificados como dengue com complicação e febre hemorrágica da dengue.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

A análise estatística teve como objetivo avaliar o perfil clínico-laboratorial dos pacientes com dengue hemorrágica e com complicação internados no HUIBB no período de 2003 a 2008. Foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. Para os testes de hipóteses foi prefixado o nível de significância $\alpha = 0.05$ para rejeição da hipótese de nulidade. Foram selecionados os seguintes testes estatísticos para o estudo: Teste Exato de Fisher (Ayres et al, 2008, p.132), aplicado para medir a diferença entre as proporções entre duas amostras para escores com pequenos valores (assinalados por †), além do teste Qui-quadrado. Todo o processamento estatístico foi realizado sob o suporte computacional do pacote bioestatístico BioEstat versão 5. Os gráficos e tabelas foram elaborados nos programas Microsoft Excel 2007 e Microsoft Word, respectivamente. Foram assinalados por (*) os valores significantes.

3.7. ASPECTOS ÉTICOS

Em virtude da Resolução N° 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, informamos que essa pesquisa foi baseada apenas na coleta de dados de prontuário médico fornecido pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto, daqueles pacientes, internados nesta instituição, que se enquadraram nos critérios de inclusão já supra citados. Asseguramos que, em nenhuma hipótese, serão divulgados dados que permitam a identificação dos indivíduos em questão. Os dados foram analisados em conjunto, guardando assim o absoluto sigilo das informações pessoais. Após a conclusão da coleta de dados, os mesmos foram analisados, elaborando-se um trabalho pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para o meio acadêmico e científico.

4. RESULTADOS

Dos 248 casos fornecidos por pesquisa no DAME, 69 foram excluídos do trabalho, devido: outras patologias (2 casos); sem pedido de sorologia descrito no prontuário (11 casos); sorologia realizada, porém sem resultado (30 casos); sorologia negativa (26 casos). Dos 179 casos restantes, 77 foram classificados como dengue clássica, sendo os 102 restantes incluídos no trabalho (68 casos de dengue com complicação e 34 casos de febre hemorrágica da dengue, correspondendo a 66.67% e 33.33%, respectivamente).

De todos os casos analisados apenas dois haviam realizado isolamento viral, sendo os sorotipos isolados DENV-1 e DENV-3. Em relação à febre hemorrágica da dengue, 100% dos casos (n=34) se enquadraram no grau II da classificação da OMS. Quanto ao tempo de internação hospitalar, a média do grupo com DCC foi de 8 dias (extremos de 1 e 65 dias) e o FHD teve 6 dias de média (extremos de 2 e 16 dias).

Nos casos de DCC, 45.58% dos pacientes (n=31) tinham entre 21 e 49 anos de idade. Já na FHD observou-se que a maioria dos indivíduos eram crianças até os 10 anos de idade (61.76%, n=21), com significância estatística (p-valor < 0.05) (Tabela 1).

TABELA 1: Distribuição dos indivíduos entre os grupos DCC x FHD de acordo com a idade.

| Idade (anos) | Com Complicação | | Hemorrágica | | Total (n) | p-valor |
|--------------|-----------------|-------|-------------|-------|--------------|---------|
| | (n=68) | % | (n=34) | % | | |
| ≤ 10 | 14 | 20.58 | 21 | 61.76 | 35 | 0.0001* |
| 11 a 20 | 13 | 19.14 | 7 | 20.59 | 20 | 0.9297 |
| 21 a 49 | 31 | 45.58 | 5 | 14.70 | 36 | 0.0043* |
| ≥ 50 | 10 | 14.70 | 1 | 2.94 | 11 | 0.0945† |

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC – Dengue Com Complicação, FHD – Febre Hemorrágica da dengue.

†Teste Exato de Fischer

*p-valor < 0.05

O sexo masculino foi o mais freqüente entre os indivíduos com Dengue Com Complicação, assim como o sexo feminino na Febre Hemorrágica da Dengue, ambos com 52.94%, entretanto a análise estatística não mostrou significância (p-valor > 0,05) (Tabela 2).

TABELA 2: Distribuição dos indivíduos entre os grupos DCC x FHD de acordo com o gênero.

| Gênero | Com Complicação | | Hemorrágica | |
|-----------|-----------------|-------|-------------|-------|
| | (n=68) | % | (n=34) | % |
| Feminino | 32 | 47.05 | 18 | 52.94 |
| Masculino | 36 | 52.94 | 16 | 47.05 |

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC – Dengue Com Complicação, FHD – Febre Hemorrágica da Dengue.

p-valor = 0.7262, Qui-Quadrado (Yates).

As regionais 1 e 11, correspondem à procedência da maioria dos pacientes (anexo B). Sendo a regional 1 responsável por 52.94% dos casos de DCC e 44.11% dos casos de FHD. Percebe-se que a variação de DCC para FHD não está associada à procedência dos indivíduos, visto que o p-valor > 0.05 não é significativa (Tabela 3).

TABELA 3: Distribuição dos indivíduos entre os grupos DCC x FHD de acordo com a procedência*.

| Procedência | Com Complicação | | Hemorrágica | | p-valor |
|-------------|-----------------|-------|-------------|-------|---------|
| | (n=68) | % | (n=34) | % | |
| Regional 1 | 36 | 52.94 | 15 | 44.11 | 0.5286 |
| Regional 2 | 2 | 2.94 | 0 | 0 | 0.5512† |
| Regional 3 | 3 | 4.42 | 0 | 0 | 0.5489† |
| Regional 4 | 5 | 7.35 | 3 | 8.82 | 0.9982† |
| Regional 5 | 2 | 2.94 | 2 | 5.90 | 0.5990† |
| Regional 6 | 1 | 1.47 | 1 | 2.94 | 0.9998† |
| Regional 8 | 0 | 0 | 1 | 2.94 | 0.3333† |
| Regional 9 | 0 | 0 | 1 | 2.94 | 0.3333† |
| Regional 11 | 18 | 26.47 | 11 | 32.35 | 0.6980 |
| Regional 13 | 1 | 1.47 | 0 | 0 | 0.9998† |

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC – Dengue Com Complicação, FHD – Febre Hemorrágica da dengue.

†Teste Exato de Fischer

*Municípios pertencentes a cada regional estão descritos no anexo B.

Todos os casos de FHD e DCC apresentaram febre. Além disso, entre os indivíduos com dengue com complicação os sinais e sintomas mais frequentes foram: sangramentos espontâneos (63.23%, n=43), cefaléia (60.29%, n=41) e mialgia (55.88, n=38). Os mesmos sinais e sintomas também foram os mais encontrados no grupo FHD, sendo seus respectivos

valores: 100% (n=34), 52.94% (n=18) e 44.11% (n=15). Observou-se significância estatística entre os grupos no que se refere aos sangramentos espontâneos (p-valor=0.0001*) (Tabela 4).

TABELA 4: Sinais e sintomas observados nos indivíduos com DCC x FHD.

| Sinais e Sintomas | Com Complicação | | Hemorrágica | | p-valor |
|--------------------------------------|-----------------|--------|-------------|--------|----------|
| | (n=68) | % | (n=34) | % | |
| Febre | 68 | 100.00 | 34 | 100.00 | 0.9998† |
| Artralgia | 14 | 20.58 | 3 | 8.82 | 0.1661† |
| Dor retro-orbitária | 12 | 17.64 | 3 | 8.82 | 0.3742† |
| Cefaléia | 41 | 60.29 | 18 | 52.94 | 0.6197 |
| Mialgia | 38 | 55.88 | 15 | 44.11 | 0.3624 |
| Exantema | 8 | 11.76 | 2 | 5.88 | 0.4894† |
| Prurido | 7 | 10.29 | 1 | 2.94 | 0.2633† |
| Sangramentos espontâneos | 43 | 63.23 | 34 | 100.00 | 0.0001†* |
| Sangramento induzido (Prova do laço) | 9 | 13.23 | 4 | 11.76 | 0.9998† |
| Outros | 65 | 95.58 | 33 | 97.05 | 0.9998† |

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: outros - sinais e sintomas diferentes daqueles apresentados na tabela: náusea, vômitos, sudorese, dentre outros; DCC – Dengue Com Complicação, FHD – Febre Hemorrágica da dengue.

†Teste Exato de Fischer

*p-valor < 0.05

Entre as alterações clínico-laboratoriais que demonstram maior gravidade do quadro, destacam-se os derrames cavitários, presentes em 33 (97.05%) pacientes com FHD e 7 (10.29%) daqueles com DCC, com significância estatística entre os grupos (p-valor=0.0001*). Além disso, observa-se a ocorrência de óbitos apenas nos pacientes com DCC (7.35%, n=5) (Tabela 5; Figura 1).

TABELA 5: Alterações clínico-laboratoriais graves entre os grupos DCC x FHD.

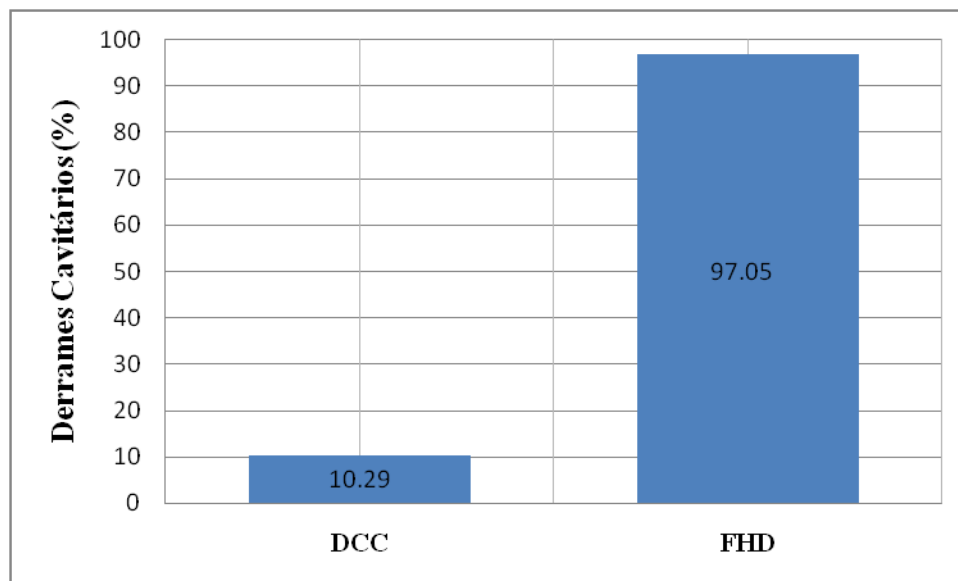
| Alterações | Com Complicação | | Hemorrágica | | p-valor |
|--|-----------------|-------|-------------|-------|----------|
| | (n=68) | % | (n=34) | % | |
| Alterações Neurológicas | 6 | 8.82 | 0 | 0.00 | 0.0963† |
| Disfunção Cardiorrespiratória | 7 | 10.29 | 0 | 0.00 | 0.0921† |
| Insuficiência Hepática | 1 | 0.01 | 0 | 0.00 | 0.9998† |
| Plaquetopenia < 50 mil/mm ³ | 53 | 77.94 | 23 | 67.64 | 0.3769 |
| Hemorragia Digestiva | 19 | 27.94 | 12 | 35.29 | 0.5942 |
| Derrames Cavitários | 7 | 10.29 | 33 | 97.05 | 0.0001†* |
| Leucometria Global ≤ 1 mil/mm ³ | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 | 0.9998† |
| Óbito | 5 | 7.35 | 0 | 0.00 | 0.1664† |

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC – Dengue Com Complicação, FHD – Febre Hemorrágica da Dengue.

† Teste Exato de Fischer

*p-valor < 0.05



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC – Dengue Com Complicação, FHD – Febre Hemorrágica da Dengue.

FIGURA 1: Comparação entre DCC e FHD de acordo com os Derrames Cavitários.

Os exames laboratoriais revelaram que em relação ao valor médio do número de leucócitos, albumina, uréia, creatinina, potássio e sódio, não houve alteração significativa dos mesmos no momento da alta do paciente (tabela 6). Já em relação ao hematócrito, observou-se leve queda dos níveis médios no momento da alta. Por outro lado, a média do número de plaquetas estava reduzida (abaixo de 100.000/mm³) nos dois grupos no momento da admissão

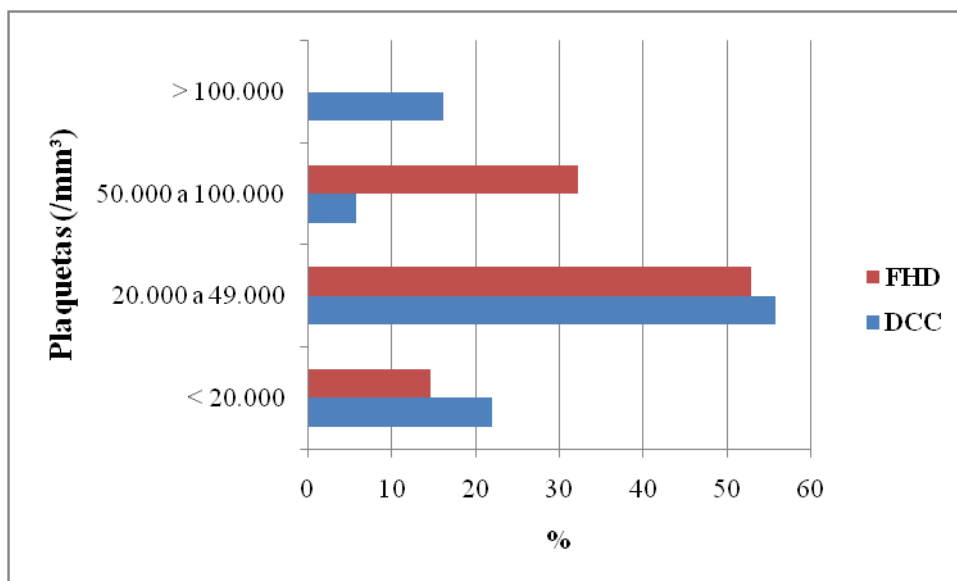
hospitalar, sendo que do total de indivíduos (n=102), apenas 11 (10.78%) apresentaram níveis de plaqueta acima de 100.000/mm³ (apenas do grupo da DCC). Em relação as aminotransferases, observou-se níveis médias elevadas na admissão em ambos os grupos, havendo maior redução de seus valores no grupo da DCC no momento da alta hospitalar (Tabela 6; Figura 2).

TABELA 6: Descrição dos exames laboratoriais nos grupos (DCC x FHD).

| | Com Complicação (n=68) | | Hemorrágica (n=34) | |
|-------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Admissão | Alta | Admissão | Alta |
| Leucócitos | 6094.8 (±4067.14) | 6991.6 (±5475.55) | 7235.29 (±2767.31) | 7490.35 (±2796.52) |
| Albumina | 3.17 (±0.78) | 2.67 (±0.62) | 2.89 (±0.63) | 2.17 (±1.95) |
| TGO | 229.1 (±520.61) | 123.95 (±177.59) | 133.46 (±78.17) | 130.88 (±94.7) |
| TGP | 134.12 (±362.17) | 85.28 (±68.4) | 90.26 (±76.85) | 100.22 (±75.75) |
| Uréia | 35.54 (±45.96) | 38.40 (±59.38) | 20.91 (±11.57) | 13.28 (±6.7) |
| Creatinina | 0.87 (±0.79) | 1.23 (±1.89) | 0.72 (±0.77) | 0.52 (±0.3) |
| Potássio | 4.53 (±4.47) | 4.16 (±0.63) | 4.29 (±0.74) | 3.54 (±1.53) |
| Sódio | 133.98 (±19.17) | 138.35 (±6.98) | 134.32 (±6.6) | 116.62 (±47.66) |
| Hematócrito | 35.77 (±6.7) | 34.31 (±5.77) | 38.3 (±6.03) | 33.52 (±3.62) |
| Plaquetas | 60323.88 (±73723.21) | 211561.0 (±149980.35) | 41170.58 (±23004.74) | 226096.77 (±139621.1) |

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC - Dengue Com Complicação, FHD - Febre Hemorrágica da Dengue, TGO - Transaminase Glutâmico-Oxalacética, TGP - Transaminase Glutâmico-Pirúvica



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Nota: DCC – Dengue Com Complicação.

Figura 2: Plaquetas do grupo DCC avaliada em dois momentos (Admissão x Alta).

5. DISCUSSÃO

Este estudo permitiu observar que a grande maioria (66.67%) dos pacientes apresentou Dengue Com Complicação (DCC), e o restante (33.33%) Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). Isso pode ser explicado pelo fato de os dados colhidos, apenas no momento da admissão e da alta hospitalar, como o hematócrito e plaquetas, podiam ainda não representar as alterações laboratoriais máximas que permitissem enquadrar esses pacientes dentro dos critérios estabelecidos para a classificação de FHD. Além disso, para os pacientes, provenientes de outras instituições de saúde (como o Pronto Socorro Municipal de Belém), estes poderiam já chegar ao HUIBB laboratorialmente estabilizados, reidratados, o que, juntamente com a falta de informações sobre os exames complementares (hemograma, por exemplo) realizados nessas instituições contribuíram para a não notificação de mais casos de FHD, segundo os critérios da OMS.

A faixa etária mais acometida no grupo da DCC foi a compreendida entre 21 a 49 anos, enquanto que na FHD as crianças (faixa etária ≤ 10 anos) corresponderam a maioria dentre os indivíduos do grupo com FHD (Tabela 1), fato este evidenciado em estudo recente do Ministério da Saúde, após análise dos dados de dengue e FHD entre 1980 a 2002, que mostrou que apesar dos adultos serem os mais afetados, está havendo um aumento da ocorrência de FHD em crianças no norte do Brasil, sugerindo haver uma mudança das formas mais graves para as faixas etárias mais jovens (NOGUEIRA, 2005, p. 191).

Com relação ao gênero, a literatura mostra que há uma maior propensão às pessoas do sexo feminino apresentarem formas mais graves da doença (TORRES, 2005, p. 78), mas neste estudo não se observou diferença nem no grupo de DCC nem no FHD. Isso pode ser devido a um menor número de leitos femininos do que masculinos destinados a doenças infecciosas em adultos no HUIBB, o que pode ter limitado a entrada de mulheres com dengue severa no hospital.

Para a análise da procedência dos indivíduos estudados, levou-se em consideração a divisão estabelecida pela Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA), que agrupou os municípios do Estado em Centros Regionais de Saúde, totalizando 13 Regionais

(Anexo B). A Regional 1 (municípios de Belém, Ananindeua, Marituba, Benevides e Santa Bárbara) destacou-se por ser a área de procedência de 52.94% dos indivíduos internados com DCC e 44.11% daqueles internados com FHD; seguida da Regional 11 (21 municípios, dentre eles Itupiranga, Marabá, Parauapebas e Tucuruí), local de origem de 36.47% dos pacientes admitidos com DCC e 33.35% daqueles com FHD. Este fato poderia ser explicado pela localização do HUIBB (Regional 1) e pelo maior número de municípios englobados pela Regional 11.

Quanto ao quadro clínico, foi possível constatar que 100% dos indivíduos estudados apresentaram febre, sendo outras sintomatologias (artralgia, dor retro-orbitária, exantema, prurido etc...) bastante variáveis de acordo com a condição clínica. Dentre os pacientes com DCC, 63.23% apresentaram sangramentos espontâneos, 60.29% relataram cefaléia e 55.88% mialgia. Com relação aos pacientes com FHD, os sinais e sintomas mais vistos também foram os mesmos, sendo que 100% apresentaram sangramentos espontâneos, 52.94% referiram cefaléia e 44.11% mialgia. Em ambos os grupos, exantema e prurido foram os menos frequentes, estando presentes em 9.8% (n=10) e 7.84% (n=8), respectivamente, dentre todos os pacientes. O que fica claro, é que não é possível distinguir e classificar, fidedignamente, se um caso é de DCC ou FHD, apenas pelo aspecto clínico, devendo-se levar em consideração os aspectos laboratoriais conjuntamente. Fato este descrito na literatura (Monath apud Torres, 2005, p. 184), mostrando que a análise seqüencial das manifestações clínicas e de laboratório representa a única possibilidade de se detectar que o doente de dengue pode evoluir ou está evoluindo para a forma clínica de dengue hemorrágica e choque por dengue, não existindo indicadores clínicos isolados que nos permitam o diagnóstico precoce de FHD.

No que diz respeito às alterações clínico-laboratoriais graves, os dois grupos mostraram valores equivalentes em relação às variáveis: Plaquetopenia menor que 50 mil/mm³ e Hemorragia Digestiva. Porém, quando comparado a ocorrência de Derrames Cavitários a diferença foi real (tabela 5), revelando que essa alteração é bem mais frequente no grupo de pacientes com FHD (97.05%) do que entre os pacientes com DCC (10.29%), fato este que pode ser explicado pela maior tendência à ocorrência de extravasamento capilar no primeiro grupo (FIGUEIREDO e FONSECA, 2006, p. 349).

Outros aspectos analisados foram os exames laboratoriais (leucócitos, aminotransferases, hematócrito, plaquetas, dentre outros). Apesar da maior tendência ao extravasamento plasmático na FHD, demonstrado em vários trabalhos, como o de Carlos et al. (2005), que mostrou aumento máximo no hematócrito de indivíduos com FHD em comparação com outros tipo de dengue; no presente estudo não foi observado diferença significativa em relação ao hematócrito nos dois grupos analisados, no momento da admissão, possivelmente por esses indivíduos já terem sido submetidos ao início da abordagem terapêutica (rehidratação). Além disso, em ambos os grupos, notou-se a ocorrência de plaquetopenia à admissão, com níveis médios de $60.325/\text{mm}^3$ (DCC) e $41.170/\text{mm}^3$ (FHD), o que segundo Oishi (2007), acontece devido ao *clearance* plaquetário pelos macrófagos e/ou lise plaquetária mediada por complemento; com conseguinte retorno à faixa da normalidade, no momento da alta hospitalar, logo depois da instituição da terapêutica indicada.

6. CONCLUSÃO

1. A DCC foi mais freqüente que a FHD;
2. A maioria dos casos de FHD ocorreram em crianças, enquanto que na DCC, predominou o grupo de adultos jovens;
3. Não houve diferença entre o sexo nas duas formas de apresentação da doença;
4. Não houve diferença nos níveis de plaqueta e hematócrito entre os dois grupos;
5. Plaquetopenia acentuada e sangramentos (espontâneos ou induzidos), foram freqüentes em ambas as formas;
6. Todos os casos de óbito ocorreram no grupo de DCC.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYRES, Manuel; AYRES JR, Manuel; AYRES, Daniel Lima; SANTOS, Alex de Assis Santos Dos. **BioEstat 5: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. 5. ed. Belém-PA: Publicações Avulsas do Mamirauá, 2008. 361 p.

BRANCO, I.C. Dengue. In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina Tropical**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 435-442.

CARDOSA, M.J. Dengue haemorrhagic fever: questions of pathogenesis. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 13, 2000, p. 471-475.

CARLOS C.C., et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the philippines. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 73(2), 2005, p. 435-440.

CASALI, C.G., PEREIRA, M.R.R., SANTOS, L.M.J.G., PASSOS, M.N.P., FORTES, B.P.M.D., VALENCIA, L.I.O., ALEXANDRE, A.J., MEDRONHO, R.A. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município do Rio de Janeiro, 2001/2002. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 37(4), jul-ago, 2004, p. 296-299.

CHACKO, B., SUBRAMANIAN, G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. **Journal of Tropical Pediatrics**. 54 (2), 2007, p. 137-140.

DE PAULA, S., & FONSECA, B. Dengue: A Review of the Laboratory Tests a Clinician Must Know to Achieve a Correct Diagnosis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 8, december, 2004, p. 390-398.

EDELMAN R. Dengue and Dengue Vaccines. **The Journal of Infectious Diseases**. 191, march, 2005, p. 650-653.

FIGUEIREDO, L.T.M.; FONSECA, B.A.L. Dengue. In: VERONESI, Ricardo. **Veronesi: Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 345-358.

JESSIE, K., FONG, M., DEVI, S., LAM, S., & WONG, K. Localization of Dengue Virus in Naturally Infected Human Tissues, by Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. **The Journal of Infectious Diseases**. 189, april, 2004, p. 1411-1418.

KALAYANAROOJ, S., et al. Blood Group AB Is Associated with Increased Risk for Severe Dengue Disease in Secondary Infections. **The Journal of Infectious Diseases**. 195, april, 2007, p. 1014-1017.

_____. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. **The Journal of Infectious Diseases**. 176, august, 1997, p. 313-321.

MANGADA, M.M. et al. Dengue-Specific T Cell Responses in Peripheral Blood Mononuclear Cells Obtained prior to Secondary Dengue Virus Infections in Thai Schoolchildren. **The Journal of Infectious Diseases**. 185, june, 2002, p. 1697-1703.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

MOURÃO, M.P.G. et al. Dengue Hemorrhagic Fever and Acute Hepatitis: A Case Report. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 8(6), december, 2004, p. 461-464.

NISHIURA, H, HALSTEAD S.B. Natural History of Dengue Vírus (DENV-1) and DENV-4 Infections: Reanalysis of Classic Studies. **The Journal of Infectious Diseases**. 195, april, 2007, p. 1007-1013.

NOGUEIRA, S.A. O desafio do diagnóstico da dengue em crianças. **Jornal de Pediatria**. 81(3), maio/junho, 2005, p. 191-192.

OISHI, K., et al. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. **J Infect Chemother**. 13, 2007, p. 125-133.

PENGSA, k., et al. Dengue Virus Infections in the First 2 Years of Life and the Kinetics of Transplacentally Transferred Dengue Neutralizing Antibodies in Thai Children. **The Journal of Infectious Diseases**. 194, December, 2006, p. 1570-1576.

ROSA, A.P.A.T., et al. Dengue. In: LEÃO, R.N.Q. Dengue. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Cejup, 1997. p. 227-240.

SIMMONS, C. P. et al. Maternal Antibody and Viral Factors in the Pathogenesis of Dengue Virus in Infants. **The Journal of Infectious Diseases**. 196, august, 2007, p. 416-424.

SOUZA, L. J., et al. Acute Hepatitis Due to Dengue Virus in a Chronic Hepatitis Patient. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 12(5), october, 2008, p. 456-459.

_____. Aminotransferase Changes and Acute Hepatitis in Patients with Dengue Fever: Analysis of 1.585 cases. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 8(2), april, 2004, p. 156-163.

_____. Hemorrhagic Encephalopathy in Dengue Shock Syndrome: A Case Report. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 9(3), june, 2005, p. 257-261.

_____. Hepatitis in Dengue Shock Syndrome. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 6, december, 2002, p. 322-327.

_____. The Impact of Dengue on Liver Function as Evaluated by Aminotransferase Levels. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 11, august, 2007, p. 407-410.

TORRES, E.M. **Dengue**. Rio de Janeiro:Fiocruz, 2005, 343 p.

UEHARA, P.M., CUNHA, R.V., PEREIRA, G.R.O.L., OLIVEIRA, P.A. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 39(6), nov-dez, 2006, p. 544-547.

VAUGHN, D., et al. Dengue in the Early Febrile Phase: Viremia and Antibody Responses. **The Journal of Infectious Diseases**. 176, august, 1997, p. 322-330.

_____. Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern, and Virus Serotype Correlate with Disease Severity. **The Journal of Infectious Diseases**. 181, January, 2000, p. 2-9.

WANG, W., et al. Slower Rates of Clearance of Viral Load and Virus- Containing Immune Complexes in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Infectious Diseases**. 43, October, 2006, p. 1023-1030.

WILDER-SMITH, A., e TAMBYAH, P. Severe Dengue Virus Infection in Travelers. **The Journal of Infectious Diseases**. 195, April, 2007, p. 1081-1083.

WISHMANN, O. et al. Severe Dengue Vírus Infection in Travelers: Risk Factors and Laboratory Indicators. **The Journal of Infectious Diseases**. 195, april, 2007, p. 1089-1096.

Sites:

ALMEIDA, Elisabete. Dengue – Aspectos clínicos e diagnóstico laboratorial. On-line. Disponível em www.lincx.com.br Acesso em: 01/03/09.

BOLETIM MÈDICO on-line. Dengue: aspectos clínicos e o diagnóstico laboratorial. Disponível em www.lableme.com.br Acesso em: 01/04/2007.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

Título da pesquisa: **PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS CASOS DE DENGUE HEMORRÁGICA E DENGUE COM COMPLICAÇÃO INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE 2003 A 2008.**

Instituição Envolvida: Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Esclarecimento da Pesquisa

Esta pesquisa será realizada por alunos de graduação do Curso de Medicina, da Universidade Federal do Pará, e serão convidados a participar pacientes internados no HUIBB diagnosticados com dengue hemorrágica ou dengue com complicações. O nosso estudo tem como objetivo conhecer o perfil clínico e laboratorial destes pacientes. Para esta pesquisa, pretendemos analisar seus prontuários. Para participação neste estudo, é necessária a autorização por escrito dos pacientes. Quanto ao sigilo da sua participação na pesquisa e de toda informação fornecida, esta equipe de pesquisadores garantirá total sigilo (segredo). Esta pesquisa não oferece risco algum à integridade física ou moral dos participantes. Os dados que interessam da pesquisa serão publicados em conjunto, sem identificação de qualquer pessoa. Nós também lhe damos a garantia de fornecer as informações que você desejar sobre o andamento da pesquisa. Informamos ainda que você é livre para dar sua autorização como participante desta pesquisa, bem como desistir a qualquer momento sem que haja prejuízo no seu atendimento médico e/ou laboratorial.

Para qualquer esclarecimento, você poderá entrar em contato com um dos pesquisadores abaixo:

- 1) Dr^a Rita Medeiros – Fone: 3214-2012

2) Carlos Alberto Ferretti Zucatelli – Fone: 3229-0549

3) Elder Cardoso Pinheiro – Fone: 3272-7417

Rita Catarina Medeiros Sousa

Pesquisadora Responsável

Registro no CRM-PA: 5303

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro que li as informações acima sobre o projeto de pesquisa “PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS CASOS DE DENGUE HEMORRÁGICA E DENGUE COM COMPLICAÇÃO INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE 2003 A 2008”, e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo do mesmo, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa, além de fornecer informações sobre minha pessoa que constarão em uma ficha clínico-epidemiológica, as quais só poderão ser utilizadas em relatórios e publicações científicas.

Belém, / /

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

APÊNDICE B

Dados epidemiológicos

Sexo: _____ Idade: _____ Procedência: _____

Clinica

Febre _____ Trombocitopenia admissão:
(Qts dias) _____ Alta ($\leq 100.000/mm^3$):

Tendências hemorrágicas (1 ou +)

Prova do laço() Petéquias() Púrpuras ou equimoses() Sangramento TGI() Outros()

Extravasamento do plasma por \uparrow permeabilidade vascular

Hematócrito admissão ($>20\%$): _____ pós tratamento ($<20\%$): _____

Derrame pleural ()Sim ()Não

Ascite ()Sim ()Não

Hipoproteinemia ()Sim ()Não

Sintomas inespecíficos

Hemorragias espontâneas leves: Sangramento pele() Epistaxe() Gengivorragia() Outros:

Evolução clínica

Co-morbidades

Colapso circulatório

Pulso fraco e rápido() Pele pegajosa e fria() Inquietação() Estreitamento da PA/hipotensão () Choque profundo com ausência de PA + pressão de pulso imperceptível()

Dengue com complicações

Alterações neurológicas():

Disfunção cardiorrespiratória():

Insuficiência hepática():

Plaquetopenia $\leq 50.000/mm^3$ ():

Hemorragia digestiva():

Derrames cavitários():

Leucometria global $\leq 1.000/mm^3$ ():

Óbito()

Laboratorial

Contagem de leucócitos admissão: _____ alta.

Albumina: _____ /

Aminotransferases _____ /

Uréia _____ /




Creatinina _____ /

Eletrólitos


Sorologia para dengue

Exames de imagem

ANEXO A

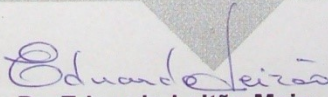
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Perfil clínico- laboratorial da dengue hemorrágica em pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2003 a 2008”**, protocolo nº1931/07, sob a responsabilidade dos pesquisadores Carlos Alberto Zucatelli e Elder Cardoso Pinheiro, Orientação da *Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa* obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 03/10/2007, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

Belém, 03 de outubro de 2007


Dr. Eduardo Leitão Maia
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB/UFPA

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFPA
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP. 66.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6652/ PABX:
(91)3201 6600 Ramal: 6653
E-mail: cephuubb@ufpa.br/cephuubb@yahoo.com.br

ANEXO B**CENTROS REGIONAIS DE SAÚDE (CRS)****1º CRS/SESPA**

| |
|---------------|
| Ananindeua |
| Marituba |
| Benevides |
| Santa Bárbara |
| Belém |

2º CRS/SESPA

| |
|-------------------------|
| Santa Izabel do Pará |
| Bujarú |
| Colares |
| São Caetano de Odivelas |
| Santo Antônio do Tauá |
| Vigia |
| Acará |
| Concórdia do Pará |
| Tomé-Açú |

3º CRS/SESPA

| |
|-----------------------|
| Castanhal |
| Igarapé Açú |
| Inhangapí |
| São Francisco do Pará |
| Terra Alta |
| Curuça |
| Magalhães Barata |
| Maracanã |
| Marapanim |
| São Domingos do Capim |
| São João da Ponta |

4º CRS/SESPA

| |
|---------------------|
| Nova Timboteua |
| Peixe Boi |
| São João de Pirabas |
| Salinópolis |
| Primavera |
| Capanema |
| Augusto Corrêa |
| Bonito |

Bragança
Cachoeira do Piriá
Ourém
Quatipurú
Santarém Novo
Santa Luzia
Tracuateua
Vizeu

5º CRS/SESPA

Aurora do Pará
Capitão Poço
Dom Elizeu
Garrafão do Norte
Ipixuna do Pará
Irituia
Mãe do Rio
Nova Esperança do Piriá
Paragominas
Santa Maria do Pará
São Miguel do Guamá
Ulianópolis

6º CRS/SESPA

Abaetetuba
Barcarena
Igarapé-Miri
Mojú
Tailândia

7º CRS/SESPA

Afuá
Cachoeira do Arari
Chaves
Muaná
Ponta de Pedras
Santa Cruz do Arari
Salvaterra
São Sebastião da Boa Vista
Soure

8º CRS/SESPA

Anajás
Bagre
Breves
Currealinho
Gurupá
Melgaço

Portel
9º CRS/SESPA

Alenquer
Almeirim
Aveiro
Belterra
Curuá
Faro
Itaituba
Jacaréacanga
Juruti
Monte Alegre
Novo Progresso
Óbidos
Oriximiná
Placas
Prainha
Rurópolis
Santarém
Terra Santa
Trairão

10º CRS/SESPA

Altamira
Anapú
Brasil Novo
Medicilândia
Pacajá
Porto de Móz
Senador José Porfírio
Uruará
Vitória do Xingú

11º CRS/SESPA

Abel Figueiredo
Bom Jesus do Tocantins
Brejo Grande do Araguaia
Breu Branco
Canaã dos Carajás
Curianópolis
Eldorado dos Carajás
Goianésia do Pará
Itupiranga
Jacundá
Marabá
Nova Ipixuna
Novo Repartimento

| |
|---------------------------------|
| Palestina do Pará |
| Parauapebas |
| Piçarra |
| Rondon do Pará |
| São Domingos do Araguaia |
| São João do Araguaia |
| São Geraldo do Araguaia |
| Tucuruí |

12º CRS/SESPA

| |
|----------------------------------|
| Água Azul do Norte |
| Bannach |
| Conceição do Araguaia |
| Cumarú do Norte |
| Floresta do Araguaia |
| Ourilândia do Norte |
| Pau D'arco |
| Redenção |
| Rio Maria |
| Sapucaia |
| Santa Maria das Barreiras |
| Santana do Araguaia |
| São Félix do Xingu |
| Tucumã |
| Xinguara |