

DELSO DO NASCIMENTO

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS
DECORRENTES DA HEPATOPATIA, EM PACIENTES COM DENGUE**

**CAMPO GRANDE
2009**

DELSO DO NASCIMENTO

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS
DECORRENTES DA HEPATOPATIA, EM PACIENTES COM DENGUE**

Dissertação a ser apresentada à coordenação do programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção de grau de mestre em Infectologia.

Orientador: Prof. Dr. Izaias Pereira da Costa

**CAMPO GRANDE
2009**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias



TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DECORRENTES DA HEPATOPATIA, EM PACIENTES COM DENGUE, apresentada à banca examinadora por DELSO DO NASCIMENTO, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:


Izaias Pereira da Costa – UFMS


Márcia Ferrairo Janini Dal Fabbro – SESAU/CEDIP


Rivaldo Venâncio da Cunha – UFMS

Campo Grande, 29 de julho de 2009.

À minha filha Isadora, que literalmente mudou de forma súbita minha vida para melhor, simplesmente pela oportunidade de ser seu pai.

AGRADECIMENTOS

Especial ao meu orientador, Prof^o Dr^o Izaias Pereira da Costa devido sua disponibilidade e compreensão com minhas falhas, me auxiliou, orientou, discutiu e me fez pensar nos motivos e a importância da pesquisa científica.

Especial ao Prof^o Dr^o Rivaldo Venâncio da Cunha que com paciência e dedicação que somente os maiores de alma e sabedoria têm, me ancorou neste trabalho e em todas as minhas solicitações desde sempre.

Ao meu grupo de professores da Infectologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, desde minha graduação me apoiando e ensinando os verdadeiros valores da medicina.

À Prof^a Dr^a Anamaria Mello Miranda Paniago, pela compreensão e confiança, uma vez que os créditos do mestrado caminhavam juntamente com minha residência médica.

À Prof^a Dr^a Sonia Maria de Oliveira Andrade, da disciplina de Metodologia Científica, que sempre está a disposição dos seus alunos, e particularmente comigo fez um trabalho digno de nota visto minhas dificuldades com informática e com a própria metodologia.

À Dr^a Iris Bucher Froes, minha incansável companheira de residência e do mestrado pelo indescritível apoio desde sempre, tanto na residência, no mestrado e em minha vida pessoal.

Ao grupo de alunas do quarto ano de Medicina: Danielle Goulart Zappaterra, Izabela Araujo Alcazas e Miziane Garcia Freitas que incansavelmente me ajudaram na árdua tarefa da coleta de dados dos prontuários.

A Prof^a Dr^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro, do laboratório de Imunologia do Hospital Universitário pela ajuda no trabalho e principalmente por sua preocupação em realizar as sorologias, sem as quais não haveria estes resultados.

Às alunas do curso de Farmácia e bioquímica da UFMS, atualmente farmacêuticas, Paula Murat e Gina que me ajudaram nas pesquisas de hepatites, especial Paula.

Ao grupo de funcionários do Hospital dia Professora Esterina Corsini, pelo apoio e ajuda com este trabalho, especialmente Noeli, Hamala e Angelita, pela organização de minhas atividades.

Aos meus amigos de residência pelo companheirismo e compreensão no momento difícil do cumprimento dos créditos (Iris, Marco Antonio, Andyane, Elias, Caroline, Bruno e Ivone).

Aos meus familiares que de forma direta ou indireta me ajudaram para essa tarefa muitas vezes sem saber o significado dela.

A atual professora da microbiologia do CCBS, a farmacêutica bioquímica Gláucia Bigaton, minha grande amiga e companheira que muito me ajudou com a dissertação e apoio moral indispensáveis.

A minha companheira de mestrado Roberta, funcionária do LACEN, pela ajuda nas segundas vias das sorologias tanto de dengue quanto de hepatites.

Aos funcionários do Laboratório central (LACEN) Fátima e Ruan pela importantíssima ajuda no resgate das amostras de sangue para que as sorologias pudessem ser realizadas.

A todos que de forma direta ou indireta me ajudaram na realização deste trabalho (Albert Schiaveto (estatístico), Jefferson, Dieguinho, Einstein...etc).

RESUMO

Este estudo sobre as manifestações hepáticas em pacientes acometidos pelo dengue foi realizado em hospital público (Professora Esterina Corsini), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, de janeiro a abril de 2007. As manifestações hepáticas pelo dengue podem evoluir com quadros graves e potencialmente letais. Foram avaliados exames de 68 pacientes atendidos e confirmados com dengue, onde 56 foram classificados como dengue clássico, 6 como dengue hemorrágico grau I e 6 como dengue hemorrágico grau II. Do dengue clássico, 83,3% (45/68) tiveram alterações de Aspartato aminotransferase (AST) e 69,6% (39/68) alterações para Alanino aminotransferase (ALT). No dengue hemorrágico grau I (n=6), AST elevou-se 100% (6/6) e para ALT 83,3% (5/6). No dengue hemorrágico grau II observou-se 100% de alterações tanto para AST, quanto para ALT (6/6). A variação de AST ficou entre 22,0 e 907,0 com média de 164,6 (mediana=96,00). A ALT variou entre 25,0 e 867,0 com média de 166,0 (mediana=105,00). Na análise clínica, 69,1% (47/68) apresentaram náuseas ou vômitos, 51,5% (35/68) dor abdominal e 13,2% (9/68), hepatomegalia. A maioria era adulta jovem (20 - 50 anos), sexo feminino 61,8% (42/68) e sexo masculino 38,2% (26/68). As transaminases elevaram-se mais no sexo feminino. Não houve significância estatística entre náuseas/vômitos, dor abdominal, hepatomegalia com os marcadores referidos. Houve significância entre formas clínicas do dengue e marcadores de função hepática. Conclui-se que a infecção predominou em adultos de baixa renda e escolaridade, sexo feminino, as enzimas hepáticas elevam-se mais no dengue hemorrágico, fraca evidência estatística entre as manifestações clínicas e as transaminases. Os principais sinais/sintomas clínicos foram febre, cefaléia, mialgia, artralgia, fraqueza, dor retroorbitária, náuseas e vômitos, exantema.

Palavras-chave: Dengue, dengue hemorrágico, hepatite

ABSTRACT

This study concerning hepatic disclosures on dengue committed patients was carried out, from January to April 2007 at the Public Hospital of Mato Grosso do Sul Federal University (Hospital Professora Esterina Corsini), in Campo Grande. Hepatic Disclosures caused by dengue may progress to serious proportion and highly lethal. 68 patients were studied concerning hepatic alterations, which 56 reported on classic dengue, 6 as hemorrhagic dengue grade I and 6 as hemorrhagic dengue grade II. 83.3% (45) out of 56 that reported on classic dengue had AST alterations, and 69.6% (39) had altered ALT. At hemorrhagic dengue grade I (n=6) the AST alterations reached 100% (6/6), and for ALT we had 83.3% (5/6). For hemorrhagic dengue grade II we have found 100% alterations for AST as much as for ALT (6/6). AST variation reached 22.0 and 907.0, which we had an average value of 164.6 (average=96.00). Regarding ALT we could find a variety between 25.0 and 867.0, which average value was 166.07 (average=105.00). On the evaluation of the clinical signals and symptoms, we have found 69.1% (47/68) reporting nausea and vomit, 51.5% (35/68) reporting on abdominal pain and 13.2% (9/68) reporting hepaticomegalia. The average age was mostly young adults (20 to 50 years old), 61.8% (42/68) were female and 38.2% (26/68) male. The transaminases had increased mostly on female. There hasn't been any statistic significance among nausea/vomit, abdominal pain, hepaticomegalia regarding the referred marking. But there has been statistic significance between dengue clinical shapes and hepatic function markers. We conclude that the infection was predominant adults in low income and education, female, liver enzymes amount to more in dengue hemorrhagic, weak statistical evidence of the clinical manifestations and transaminases. Major signs and clinical symptoms were fever, headache, myalgia, arthralgia, weakness, retroorbital pain, nausea and vomiting, rash.

Keywords: dengue, hemorrhagic dengue, hepatitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1 Aspectos históricos doença	12
2.2 Epidemiologia	14
2.2.1 Histórico do vírus.....	14
2.2.2 O agente etiológico.....	15
2.2.3 Os vetores.....	16
2.3 Etiopatogenia	18
2.4 Formas clínicas do dengue	22
2.5 Manifestações clínicas e laboratoriais	22
2.6 Diagnóstico diferencial	27
2.7 A elevação das transaminases	27
2.8 Conduta clínica (estadiamento e tratamento)	28
3 OBJETIVO	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos	32
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	33
4.1 Caracterização da pesquisa	33
4.2 Local e período	33
4.3 Sujeitos da pesquisa	33
4.4 Coleta de dados	33
4.5 Critérios de inclusão	34
4.6 Critérios de exclusão	34
4.7 Análise estatística	34
4.8 Aspectos éticos	35
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	52
7 CONCLUSÕES	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICES	67

1 INTRODUÇÃO

O dengue é uma doença viral febril aguda de curta duração, hoje considerada reemergente, que ocupa grande destaque na comunidade científica pela sua velocidade e potencial de desestruturação da saúde coletiva, acometendo principalmente os países em desenvolvimento. Inicialmente conhecida somente no chamado Velho Mundo (Ásia e Europa), tomou proporções mundiais em muito pouco tempo, acarretando problemas de saúde pública por todos os lugares onde ocorre.

A doença afeta todos os níveis sociais, principalmente populações mais expostas a fatores determinantes para ocorrência de doenças transmitidas por vetores como as condições sanitárias inadequadas, clima favorável ao desenvolvimento do mosquito vetor, número de pessoas suscetíveis à infecção e densidade vetorial naquela população. Associadas à baixa resolubilidade dos programas de governo pode-se dizer ainda, que o nível sociocultural de uma população também interfere na emergência, reemergência e disseminação de doenças transmitidas por vetores como é o caso do dengue.

Geralmente a doença tem evolução benigna, mas os serviços de saúde devem estar capacitados para agir prontamente tanto na prevenção, que deve ser contínua, quanto na detecção rápida dos casos suspeitos e conduzir com segurança os casos de doença. Isso reduziria as formas graves do dengue, diminuindo assim prejuízos tanto individuais quanto coletivos, como afastamento do doente de suas atividades sociais e os gastos públicos com uma epidemia.

Apesar de ter um histórico de longa data, foi nas últimas décadas que a comunidade científica intensificou os estudos sobre o dengue, tendo progressos importantíssimos como os estudos da patogenia da doença, fatores determinantes para que ocorram as epidemias e fatores restritos aos hospedeiros ou ao mosquito. No Brasil tem ocorrido nos últimos anos muitas epidemias de dengue em todo seu território, inclusive em regiões onde não existiam relatos da doença, como no Rio Grande do Sul. Isso se deve à grande capacidade de adaptação do vetor, facilitado pela intervenção do homem no meio ambiente, criando meios mesmo que involuntariamente, para a sobrevivência dos vetores.

Mato Grosso do Sul (MS), em 2007, viveu intensamente o peso de uma epidemia de dengue para a qual não estava preparado: mais de 74 mil casos, muitos

deles com manifestações graves e alguns óbitos, não aceitáveis visto ser uma enfermidade de fácil controle. Uma análise rápida do número de casos de dengue no estado, desde o ano de 1999 até 2006, permite verificar que apenas em dois momentos epidêmicos, o número de casos ultrapassou 10 mil (2001-2002 e 2006).

Em 2007 o município de Campo Grande foi o local de concentração com 46 mil casos seguido por Dourados (4,5 mil casos), Três Lagoas (3,5 mil casos) e Ponta Porã (2 mil casos). A população da Mato Grosso do Sul é estimada em torno de 3,2 milhões de habitantes; assim a incidência foi de 3217 casos para cada 100 mil habitantes. Campo Grande possui 780 mil habitantes, atingindo uma proporção de 5.770 casos para cada 100 mil habitantes. O ministério da Saúde considera alta a incidência acima de 300 casos para cada 100 mil pessoas.

Um alerta desta epidemia havia sido publicado em setembro de 2006, em boletim epidemiológico da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no qual se anunciava o real índice de infestação pelo mosquito do dengue, e a introdução de um novo sorotipo viral, o DENV 3, encontrando uma população suscetível, pois os casos de dengue anteriormente haviam sido causados pelos sorotipos DENV 1 e DENV 2. A morbidade em 2007 foi alta, porém a mortalidade registrada foi considerada baixa, sendo 2 em Campo Grande e 14 em todo o Estado, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Esse fator positivo, em uma epidemia como esta, ocorreu devido ao gerenciamento correto das autoridades e profissionais de saúde, no que se refere ao atendimento dos casos suspeitos e conduta adequada. Ficaram a desejar, no entanto, as medidas básicas de prevenção como o controle do mosquito vetor que foi intensificada quando já estava instalada a epidemia, o que infelizmente ocorre em todas as regiões acometidas pelo dengue.

As manifestações mais encontradas nos pacientes acometidos pelo dengue geralmente são responsáveis pela internação, muitas vezes com quadros clínicos exacerbados de dor abdominal, náuseas e vômitos, hepatomegalia, sangramentos de grande monta, principalmente do trato gastrointestinal, que eventualmente podem evoluir rapidamente para choque hipovolêmico que é o principal responsável pelos óbitos.

Na hepatite viral aguda, como é o caso do dengue, ocorrem infecção e inflamação do fígado com redução de sua capacidade funcional podendo resultar em anormalidades dos marcadores de função hepática no sangue do paciente. Os dois

principais marcadores são a aspartato aminotransferase (AST) e a alanino aminotransferase (ALT), sendo este último mais específico para detecção de lesões diretas no hepatócito, enquanto a AST pode aparecer elevada em doenças de outros órgãos como coração e músculos. Outras enzimas como a gamaglutamiltransferase (GGT) e a fosfatase alcalina (FA), também são detectadas nos processos inflamatórios do fígado e estão mais relacionadas à obstrução da drenagem biliar.

Este estudo visa um melhor entendimento das alterações hepáticas decorrentes da infecção pelo vírus dengue e correlacionar às informações sócio-demográficas com a evolução clínica e laboratorial da doença, o que poderá permitir elaboração de novas medidas de prevenção e manejo clínico.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos históricos

Com relação ao surgimento do dengue existem vários relatos de doenças febris não identificadas já na segunda metade do século XVII, que provavelmente se trataria do dengue, devido às suas características clínicas e epidemiológicas, como a síndrome febril instalada e os aspectos demográficos das regiões propícias ao dengue.

Gubler (1997) refere-se a um artigo de Nobuchi (1979), no qual é citada uma enciclopédia médica chinesa com relatos de uma doença ocorrida no ano de 992 DC, bem caracterizado hoje com sinais e sintomas clínicos sugestivos de dengue. Esta hipótese reforçaria a teoria de que o dengue tenha surgido na Ásia e disseminara-se pelo mundo, através do incremento comercial entre aquele continente com os portos do Caribe e com o resto do mundo.

Hipóteses sobre a ocorrência de surtos de dengue no povoado de Remédios (Cuba) nos anos de 1674, 1733, 1742 sequencialmente com as características clínicas e epidemiológicas do dengue, são levantadas por Cantelar em 1981. Outro estudo afirma que Cuba teria dados oficiais de outra epidemia de dengue, também em Remédios, no ano de 1782 (HOFFMAN, 1946).

Existem relatos de que as primeiras epidemias de dengue ocorreram em Jacarta (Ilha de Java), Cairo e Alexandria (Egito) em 1779, Filadélfia em 1780 e ainda que ocorreram na Europa (Cádiz e Sevilha) em 1784 (PONS, 1960).

Com relação à presença do dengue no Brasil, os primeiros relatos de casos com comprovação etiológica foram registrados no estado da Roraima com os sorotipos DENV-1 e DENV-4 em 1982 (OSANAI et al., 1983). Posteriormente, em 1986, ocorreu a primeira epidemia de Dengue tipo 1 no estado do Rio de Janeiro. Desse modo, a dengue tornou-se endêmica intercalando epidemias com introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes (SCHATZMAYR, 2000; SILVA Jr. et al., 2002).

Existem referências sobre a presença do vírus no Brasil desde o ano de 1846 (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). De 1986 até 1990, o dengue era restrito aos estados do sudeste: São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG) e a alguns da região nordeste: Bahia (BA), Ceará (CE), Alagoas (AL) e Pernambuco

(PB). Após 1990, a situação se agravaria no RJ com a entrada do sorotipo DENV-2 (NOGUEIRA; MIAGOSTOVICH; SCHATZMAYR, 1990).

Até o ano de 2001 era considerado que existiram três ondas epidêmicas de dengue no Brasil. A primeira no período de 1986 a 1987 (RJ), a segunda de 1990 a 1991 afetando principalmente RJ e CE. A partir de 1994 houve grande disseminação do vetor no país, culminando com a terceira onda em 1997 e 1998. Em 2001 o DENV-3 foi isolado no RJ e a tendência a partir daí, seria infestar todos os estados da Federação (SILVA Jr. et al., 2002; NOGUEIRA et al., 2001). Siqueira et al. (2005), relatam que em 2002, o Brasil já representava mais de 80% de todos os casos de dengue da América Latina.

Na segunda metade do século XX, ocorreram mudanças demográficas com grande migração das populações para as cidades, gerando urbanização desorganizada com condições precárias de saneamento, propiciando a proliferação do mosquito vetor do dengue. Com isso ocorreu a reemergência do dengue clássico e emergência do dengue hemorrágico, grande problema de saúde pública até hoje não controlado. Por muito tempo o dengue ocupava regiões do Sudeste asiático até a Oceania e atualmente ocupa todos os continentes, envolvendo países tropicais e subtropicais principalmente a partir da década de 1980 (BRAGA; VALLE, 2007).

As mesmas autoras acima citadas fazem uma análise epidemiológica do dengue no Brasil, relatando uma primeira epidemia com incidência de 35,2 casos para cada 100 mil habitantes em 1986 e 65,1 casos para cada 100 mil em 1987. Em uma segunda epidemia (1990 - 1991), os casos foram de 249 para cada 100 mil no Ceará e de 613 para cada 100 mil no Rio de Janeiro. Desde 1994 houve grande disseminação do vetor culminando com a grande terceira epidemia, em 1997-1998. Em 2002, foram registrados cerca de 800 mil casos de dengue no Brasil com 150 óbitos por febre hemorrágica do dengue (FHD). Esses valores corresponderam a 80% dos casos das Américas neste período, devido à ampla circulação viral no país, situação que já havia sido observada e alertada por Schatzmayr (2000).

No Brasil foi relatado que o primeiro caso de dengue hemorrágico ocorreu em 1990 com a introdução do dengue vírus tipo 2 (DENV-2), e na década seguinte chegou a 893 casos confirmados de dengue hemorrágico com 44 óbitos, sendo 75% destes no Estado do Rio de Janeiro. Em 2002 o número de óbitos por dengue no Brasil foi de 150 (SIQUEIRA et al., 2005).

Figueiredo (2006) relata que nos últimos 25 anos existiu a circulação no Brasil de todos os sorotipos (sorotipos 1 e 4 em 1981 em Roraima), sorotipo 2 no Rio de Janeiro a partir de 1990, culminando em 2000 e 2003 com a epidemia de dengue no Rio de Janeiro (RJ), com milhares de casos de dengue hemorrágico (DH) e muitos casos de síndrome do choque por dengue (SCD) relacionado ao sorotipo 3.

No Mato grosso do Sul o DENV-1 foi isolado em 1987 e a primeira epidemia no estado ocorreu em 1990. Em Campo Grande, neste ano, foram 9757 os casos notificados, com uma taxa de incidência de 1470 casos para cada 100 mil habitantes (CUNHA, 1997). Em 1996 ocorreu a introdução do DENV-2 no estado causando outra epidemia neste mesmo ano e em 2002, a introdução do DENV-3 levou à terceira epidemia de dengue, com incidência de 1920 casos para cada 100 mil habitantes em Campo Grande (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A análise do monitoramento da circulação viral no Brasil até a semana epidemiológica 15 de 2009, demonstra o isolamento dos sorotipos DENV-1, DENV-2 e DENV-3, com o predomínio para o sorotipo DENV-2 (47,2%). Os estados que apresentaram isolamento viral foram: Acre, Rio de Janeiro e Tocantins (DENV-2= 2 casos); Espírito Santo (DENV-1= 1 caso, DENV-2= 2 casos); Goiás (DENV-1= 6 casos, DENV-2= 7 casos, DENV-3= 4 casos); Minas Gerais (DENV-1= 2 casos, DENV-2= 22 casos, DENV-3= 10 casos); Mato Grosso do Sul (DENV-1= 5 casos, DENV-2= 2 casos); Roraima (DENV-1= 20 casos, DENV-2= 7 casos) e Pernambuco (DENV-3= 9 casos). O sorotipo DENV-4 permanece não detectado em qualquer estado da federação e todos os estados do Brasil já detectaram a presença do vírus dengue, mesmo que sejam casos importados como em Santa Catarina no início de 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2009).

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Histórico do vírus

Os agentes causadores da febre amarela e do dengue foram os primeiros a ser denominados de vírus (1902 e 1907), como sendo agentes ultramicroscópicos filtráveis. Em 1906, as primeiras evidências do ciclo de transmissão do dengue foram publicadas por Bancroft, que levantou a hipótese de o *Aedes aegypti* ser o vetor da infecção, por observar os hábitos diurnos do inseto, o que logo depois, foi

confirmado por Agromonte em 1906 e outros pesquisadores (MARTINEZ-TORRES, 1990; SECRETARIA DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, 1995).

Estudos realizados por Kimura (1943) e Hotta (1944) relatam o isolamento do vírus DENV; denominado esta cepa viral de Mochizuki (MARTINEZ-TORRES, 1990).

Outro estudo relata que foi Sabim em 1952 o primeiro a isolar o vírus do dengue, identificando dois sorotipos (Havaí e Nova Guiné) ficando conhecidos mais tarde, como dengue tipo 1 (DENV-1) e tipo 2 (DENV-2). No decorrer da década de 50, no Sudeste da Ásia (Filipinas e Tailândia), surgem novos surtos da doença, denominados de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e Síndrome do Choque do Dengue (SCD) e foi neste período que Hammon (1960), isolou laboratorialmente os vírus dengue tipo 3 (DEN-3) e tipo 4 (DEN-4) (HAMMON; RUDNICK; SATHER, 1960).

2.2.2 O agente etiológico

O agente etiológico é classificado como arbovírus mantido na natureza por um ciclo transmissor envolvendo hospedeiros vertebrados e mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*. Pertencem à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, divididos atualmente em 4 sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4. O homem é o único hospedeiro capaz de desenvolver formas clínicas de infecção, mas existe a circulação silvestre entre primatas, mantendo o ciclo viral (GUBLER, 1988; CHANG, 1997).

A partícula viral é esférica, envolta por uma camada lipídica (derivada da célula hospedeira), com material genético RNA de fita simples, polaridade positiva, com 40-50 nm de tamanho. O genoma viral contém aproximadamente 11 mil pares de bases e codifica três proteínas estruturais: capsídeo C, proteína de membrana M e glicoproteína do envelope viral E. Possui também sete outras proteínas não estruturais que estão relacionadas à replicação viral (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) (CHANG, 1997; HAMMON; RUDNICK; SATHER, 1960; SABIN, 1952).

A glicoproteína E é responsável pela ligação dos vírus dengue às células-alvo hospedeiras, principalmente as do sistema fagocítico mononuclear de forma seletiva, através das glicosaminoglicanas existentes na superfície delas. Após essa ligação ocorre fusão das membranas citoplasmáticas, endocitose da partícula viral e

liberação do nucleocapsídeo com RNA para início da replicação (CHEN et al., 1997; PUTNAK, KANESA-THASAN; INNIS, 1997).

2.2.3 Os vetores

Nos estudos realizados com relação aos agentes transmissores de doenças, surgiram possibilidades de o mosquito *Stegomyia fasciata* (atualmente *Aedes aegypti*) ser o vetor da febre amarela e também novas perspectivas sobre a transmissão de outras doenças no final do século XIX (FINLAY, 1981).

No início do século XX, estes estudos foram intensificados e Bancroft em 1906, comprovou o ciclo de transmissão entre o mosquito *Aedes* e os seres humanos, confirmado posteriormente por outras pesquisas (CLEALAND et al., 1916; SILER; HITCHENS, 1925).

O gênero *Aedes* apresenta alguns sub-gêneros importantes na transmissão do dengue com os sub-gêneros *Stegomyia*, *Finlaya* e *Diceromyia*, relacionados aos ciclos de transmissão não urbanos do dengue principalmente na Ásia e África (GUBLER, 1988). O ciclo urbano do dengue é mantido pelo *Aedes aegypti*, em virtude de seus hábitos domésticos, sendo a espécie mais importante na transmissão do dengue aos humanos, uma vez que se alimenta durante toda a vida e é extremamente antropofílico (KNIGHT; STONE, 1977).

A doença é transmitida por meio de picadas de fêmeas de mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor. O *Aedes albopictus* vem despertando preocupação pela sua capacidade de adaptação, tanto no ambiente urbano quanto no silvestre, o que já ocorre na Ásia. Surge, então, a possibilidade de ampliação das epidemias de dengue ou mesmo reintrodução de novos vírus em ambientes urbanos como é o caso da febre amarela (HAWLEY, 1988; RAI, 1991).

Outras espécies de vetores, também do gênero *Aedes* são capazes de transmissão do dengue. *Aedes (Stegomyia) scutellaris* (MACKERRAS, 1946), *Aedes polynesiensis* (ROSEN et al., 1954) e outros que são suspeitos de participarem do ciclo silvestre como *Aedes (Finlaya) niveus*, *Aedes (Diceromyia) taylori* e *Aedes (Diceromyia) furcifer* (FUENTES et al., 1992; GUBLER, 1988).

O mosquito tem hábitos domésticos em dormitórios, salas, locais com coleções de água (PERICH et al., 2000; THAVARA et al., 2001) possibilitando e

potencializando o contato com o hospedeiro, e ao mesmo tempo dificultando seu controle com inseticidas usados no exterior das casas (VEZZANI; SCHWEIGMANN, 2002). Os ovos do mosquito permanecem por muito tempo viáveis em locais de lixo e esgotos inadequados, sendo responsáveis pela alta densidade desse vetor, principalmente em épocas de chuvas, que coincidem com as epidemias (THAVARA et al., 2001).

Para que ocorra transmissão dos sorotipos virais é necessário que exista uma série de fatores macro e microdeterminantes como a alta umidade do ar, temperaturas elevadas, densidade populacional alta, deficiências no abastecimento de água (armazenamento), água acumulada em recipientes de uso doméstico, deficiente coleta de resíduos sólidos, índice de infestação predial elevado, abundância de criadouros, suscetibilidade da população e densidade de fêmeas vetores (CUNHA; NOGUEIRA, 2005).

A propagação do vírus dengue depende de condições ecológicas e sócio-ambientais que facilitam a dispersão do vetor. Na ausência de vacinas eficazes, o controle da transmissão depende do esforço conjunto de toda sociedade, para minimizar a influência dos fatores macro e microdeterminantes e no combate ao mosquito vetor, visto a capacidade de adaptação do *Aedes aegypti* ao ambiente (CÂMARA et al., 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) relaciona os fatores associados à grande disseminação do dengue nos últimos 25 anos. Destaca a grande importância dos núcleos de vigilância epidemiológica, no que se refere à notificação e dos recursos econômicos dispensados para os programas de combate ao dengue. Na realidade ocorre uma subnotificação dos casos de dengue e o apoio financeiro geralmente é liberado para as comunidades quando a epidemia já está instalada, ocasionando maiores despesas com medicamentos e internações, se comparadas com os gastos em medidas preventivas. Portanto, destaca-se a necessidade de implementar planejamento estratégico no sistema de saúde para que se obtenha indicadores no que se refere aos desafios do programa de vigilância de relevância efetiva, associada aos anteriormente realizados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2002).

Um estudo importante feito sobre a propagação do dengue pelo mundo relata que ocorrem aproximadamente 500 mil internações por ano somente por dengue hemorrágica, sendo grande proporção em crianças, visto que são consideradas mais

suscetíveis, se comparadas aos adultos. Os casos fatais variando de 2,5% a 20% poderiam cair para menos de 1% se fossem rapidamente diagnosticados e corretamente tratados (CALISHER, 2000).

Em uma epidemia de dengue ocorrida em Havana em 2001, a mortalidade foi de 3,8% nos casos de FHD/SCD, e também ficou destacada a importância nas medidas de controle de transmissão e combate ao vetor como grande arma a ser utilizada pelos núcleos de vigilância epidemiológica (PELÁEZ et al., 2004).

Em muitos países as ações de combate ao *Aedes aegypti* vêm apresentando baixa efetividade, devido à complexidade da biologia deste vetor e sua capacidade de adaptação ao ambiente humano, além de dificuldades técnicas e operacionais para execução das atividades para se alcançar níveis de infestação compatíveis com a eliminação da transmissão (TEIXEIRA et al., 1999; 2001).

São necessárias medidas epidemiológicas de urgência de controle do dengue, investimento científico na produção de vacinas e nos estudos sobre a patogênese da doença, assim como estudos genéticos direcionados ao vírus DENV. Técnicas inovadoras de laboratório com potencial velocidade diagnóstica e que possam direcionar conduta terapêutica (DEEN et al., 2006; DE SOUZA et al., 2007).

2.3 Etiopatogenia

Depois da exposição ao vírus dengue o período de incubação pode variar de 3 a 14 dias, onde o paciente pode apresentar ou não os sintomas da doença. Isso depende da cepa viral infectante, das condições imunológicas do paciente, idade e viremia, levando aos sintomas clínicos que surgem repentinamente e têm período de duração de até 12 dias. A multiplicação viral ocorre dentro das células fagocitárias (macrófagos, monócitos e células B), mastócitos, células endoteliais e dendríticas (KING et al., 2000). O vírus dengue pode ainda infectar outras células como do fígado, baço, cérebro, coração, rins, estômago, pulmões, podendo levar a formas mais graves da doença (HAYES; GUBLER, 1992).

Após o período de grande multiplicação viral (viremia), o paciente pode permanecer de forma assintomática, melhorar clinicamente de um quadro inespecífico ou quadro clássico de dengue ou ainda, evoluir para grande extravasamento plasmático podendo chegar a síndrome do choque por dengue (SCD). Um grande número de células infectadas resulta em maior produção de

interleucinas (IL) que diretamente participam dos mecanismos de extravasamento de plasma para o espaço extravascular, principalmente interferon alfa (INF α) e fator de necrose tumoral (TNF), proporcionando meios para que ocorram as manifestações clínicas da dengue, podendo evoluir para quadros graves como o choque hipovolêmico (LIN et al., 2002).

A SCD é manifestação rara e ocorre por mecanismos não muito bem esclarecidos, porém sabe-se da presença de interleucinas como IL-2, IL-6, IL-8, e TNF, intrínsecas aos fenômenos fisiológicos. A IL-2 está mais relacionada ao extravasamento de plasma e o FNT a lesões diretas na célula (MACEDO et al., 2000).

Durante a infecção por dengue, monócitos, células B, células T e outras células do sistema imunológico produzem grande quantidade de citocinas ou interleucinas. Nos primeiros três dias de doença é predominante no sangue a concentração de TNF, IL-2 e INF. Posteriormente, ocorre elevação de IL-4, IL-5 e IL10. Tem sido sugerida no dengue predominância de respostas T helper, inicialmente Th1, e, posteriormente ativação da resposta Th2 nos casos de gravidade do dengue (CHATURVEDI et al., 1999).

Na resposta Th1 predomina a participação de interferon gama, IL-2 e TNF e isso parece estar associado à proteção de formas severas da dengue, enquanto na resposta Th2 acontece liberação intensa de IL-4, IL-5 e IL-10 em formas graves de FHD/SCD (CHATURVEDI et al., 1999; 2006).

Para alguns autores esta inversão na resposta Th com inversão da relação CD4/CD8, causaria uma superprodução de citocinas e TNF que afetariam monócitos, hepatócitos, outras células do organismo e lesões diretas na célula endotelial. O sistema complemento ativado pelos imunocomplexos (vírus-anticorpos heterologos), liberaria anafilotoxinas (C3a, C5a). Em conjunto, justificariam a fuga plasmática, fundamental na FHD (CHATURVEDI et al., 1999; LEI et al., 2001; GAGNON et al., 2002).

Alguns estudos demonstraram que o TNF alfa e TNF beta, encontram-se elevados em todos os pacientes. O INF gama foi identificado em menos de 50% das amostras estudadas, enquanto IL-2 e IL-4 em poucas amostras. Em especial TNF alfa e IL-4 tiveram mais expressão em pacientes com FHD do que com FD (AZEREDO et al., 2001; GAGNON et al., 2002).

A descrição de complicações do dengue é fato em muitos estudos onde se mostram as variabilidades nas manifestações clínicas de grupos étnicos, provavelmente relacionadas a uma complexa interação entre fatores genéticos e mecanismos de ativação da resposta imunológica, existência prévia de anticorpos para dengue, sexo e idade. Hoje se sabe que a ativação dos linfócitos T e a produção de citocinas e/ou interferon gama (INF γ), estão diretamente ligados a formas graves de FHD (BRAVO; GUZMÁN; KOURI, 1987; De La C. SIERRA; KOURI; GUZMÁN, 2007).

A OMS (2002) relatava que no mundo aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas estavam sujeitas a infecção por dengue, principalmente nos países de zona tropical, onde as condições de temperatura e umidade são favoráveis à proliferação do mosquito. As causas de ocorrência de formas graves ainda não estão bem estabelecidas existindo teorias com relação às cepas infectantes, a seqüência de infecções de cepas diferentes e a fatores intrínsecos do hospedeiro.

A explicação para ocorrência das formas graves do dengue são fundamentadas em hipóteses fundadas a partir de 1960, com o incremento do dengue hemorrágico.

Uma teoria é a da infecção sequencial, onde indivíduos com anticorpos heterólogos antidengue, adquiridos ativa ou passivamente, poderiam apresentar formas clínicas mais graves em uma possível segunda infecção. Os anticorpos da classe IgG, herdados da mãe ou produzidos após infecção ativa, em concentrações subneutralizantes formariam complexos imunes com o vírus, se ligariam através de receptores Fc aos fagócitos mononucleares e rapidamente seriam internalizados. O resultado seria uma infecção celular e replicação viral, principalmente se o intervalo entre duas infecções fosse no mínimo 3 meses e no máximo 5 anos e acometesse crianças do sexo feminino maiores de 3 anos. Resumindo, esse mecanismo impediria a reinfecção pelo mesmo sorotipo de dengue que estimulou sua produção e paradoxalmente facilitaria a infecção por um sorotipo diferente e se disseminaria pelo corpo (HALSTEAD; NIMMANNITYA; COHEN, 1970; HALSTEAD, 1980; KLIKS et al., 1988).

Em uma possível infecção secundária, haveria então proliferação dos linfócitos T CD4 + heterólogos com produção de interferon gama e aumento dos fagócitos infectados na presença de anticorpos antidengue, com conseqüente produção de mediadores químicos. A lise dos fagócitos pelos linfócitos T CD4+ e T

CD8+ com liberação de mediadores pelas células aumentariam a permeabilidade vascular e então induziriam a perda de plasma com manifestações hemorrágicas (KURANE et al., 1990; LITTAUA; KURANE; ENNIS, 1990).

Outras teorias defendem que os fatores do hospedeiro são quem determinam as formas graves do dengue e entre eles a formação genética do indivíduo. Em Cuba no ano de 1981 foi demonstrado que um grupo étnico teve maior influência na expressão clínica da doença observando os antígenos de leucócitos humanos (HLA) (BRAVO et al., 1987). Recentemente em 2006, outro estudo comparando HLA, detectou grupos étnicos onde os indivíduos que tinham os mesmos genes para codificação das proteínas que formam a expressão dos HLA, poderiam apresentar formas graves de dengue hemorrágico (ex= alelos A 0207, A24, B51 para expressão do HLA classe I), enquanto outros grupos étnicos teriam proteção para estas formas graves se apresentassem outra carga genética (ex= alelos A 0203, A29, B44 para expressão do HLA classe I) (CHATURVEDI; NAGAR; SHRIVASTAVA, 2006).

Desde 1981, foi formulada a “hipótese integral”, para tentar justificar as formas mais graves de dengue. Essa teoria defende que uma epidemia de dengue hemorrágico e choque por dengue ocorre na dependência de conjunção de fatores individuais, epidemiológicos e do próprio vírus (KOURI et al., 1987). Os fatores individuais incluem sexo, idade, enfermidades crônicas, carga genética, presença de anticorpos heterólogos e resposta imune individual (BRAVO et al., 1987; MARTINEZ et al., 1988). Os fatores epidemiológicos seriam a alta densidade do vetor, população suscetível, infecção sequencial, intervalo entre as infecções, circulação do vírus em grande quantidade, a cepa viral e o sorotipo (GUZMAN et al., 1986).

A relação entre febre hemorrágica do dengue com dengue clássico (FHD: DC), pode ser percebida em estudo publicado em 2007. Uma proporção de 1:300, com um total de 672.371 casos no Brasil, sendo a maioria no Recife com 241 casos de FHD. Este estudo também relacionou a quantificação da albumina sérica em derrames cavitários nos pacientes com hemoconcentração inferior a 20%. Encontrou derrame cavitário ao ultrassom em 71% dos pacientes que tinham hipoalbuminemia (BRITO, ALBUQUERQUE e LUCENA SILVA, 2007).

2.4 Formas clínicas do dengue

As formas clínicas do dengue são classificadas de acordo com as alterações clínicas e laboratoriais em febre indiferenciada, dengue clássica (DC) e dengue hemorrágica, também chamada febre hemorrágica do dengue (FHD ou DH), sendo esta subdividida em 4 graus: I, II, III e IV. O dengue hemorrágico ainda é dividido em dengue hemorrágico com choque e dengue hemorrágico sem choque (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

É necessária revisão da classificação dos tipos e estadiamento do dengue fundamentais sobretudo durante as epidemias, uma vez que determinam a conduta. Observa-se carência de treinamento dos profissionais de saúde quanto à abordagem e conduta diante dos pacientes com dengue, sendo indispensáveis o raciocínio rápido e atitudes que amenizam as formas graves. Estudos mais detalhados sobre a patogenia da doença seriam importantíssimos para diagnóstico e tratamento clínicos (BANDYOPADHYAY, LUN e KROEGER, 2006; CUNHA e NOGUEIRA, 2005).

2.5 Manifestações clínicas e laboratoriais

Após a infecção pelo vírus dengue, o curso natural da doença pode se apresentar de quatro formas: infecção assintomática na grande maioria dos casos, febre indiferenciada, febre do dengue ou dengue clássico e febre hemorrágica do dengue. Na infecção assintomática não ocorre qualquer manifestação clínica, sendo detectada apenas com exames laboratoriais (detecção do antígeno NS1, já nas primeiras horas de infecção, sorologia por captura de IgM (Mac-ELISA) a partir do sexto dia de sintomas, anatomopatológico), enquanto na febre indiferenciada, ocorrem sintomas globais como qualquer síndrome febril manifestada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

Dengue clássico é definido como síndrome febril aguda de curta duração (7 a 10 dias) onde se tem febre, mialgia, prostração, dor articular e retroorbitária, com ou sem sinais de sangramento e plaquetograma maior que 100 mil/mm³. Nessa forma de apresentação clínica, os exames de detecção de antígeno NS1 e captura por ELISA são muito bem empregados, para diagnóstico rápido da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

No dengue hemorrágico, a Organização mundial de saúde (2002) descreve que além dos sintomas de dengue clássico, as plaquetas devem apresentar-se menor que 100 mil/mm³, deve ocorrer hemoconcentração (20% acima do valor basal do hematócrito na admissão) e algum sinal de sangramento (mesmo que seja a prova do laço positiva).

A prova do laço é realizada obtendo-se o valor médio entre a pressão arterial máxima e a mínima, ou seja: somam-se as duas e divide por dois, insuflando-se o manguito de pressão até esse valor, aguardando-se 3 minutos nas crianças e 5 minutos nos adultos. O resultado é positivo quando em uma área de 2,5 cm quadrados, ou de uma polpa digital do polegar, do braço manipulado, são encontrados valor maior ou igual a 20 petéquias (pontos de sangramento) em adultos e maior ou igual a 10 petéquias em crianças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

A síndrome do choque por dengue (SCD) é entendida como o dengue hemorrágico (DH), mais sinais de falha circulatória caracterizada por pulso rápido e fraco, pressão arterial convergente (diferença entre a pressão arterial máxima e a mínima) ≤ 20 mmHg ou hipotensão levando em conta a referência para a idade, reperfusão capilar prolongada, pele fria e úmida, agitação psicomotora. O choque é de início agudo e acontece na fase de defervescência (diminuição da temperatura), em geral depois de 2-5 dias de febre. A temperatura frequentemente está abaixo da normal, a pele apresenta-se fria e úmida, e o pulso rápido e fino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

Resumidamente podem assim ser classificadas as formas clínicas do dengue:

2.5.1 Caso confirmado de dengue clássico

É o caso suspeito, confirmado laboratorialmente. Durante uma epidemia, a confirmação pode ser feita pelos critérios clínico - epidemiológicos, exceto nos primeiros casos da área, os quais deverão ter confirmação laboratorial.

2.5.2 Caso confirmado de febre hemorrágica do dengue

É o caso confirmado laboratorialmente e com todos os critérios presentes a seguir:

- a) febre ou história de febre recente de sete dias;
- b) trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$ ou menos);
- c) tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e outros;
- d) extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por:
 - hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão;
 - queda do hematócrito em 20%, após o tratamento adequado;
 - presença de derrame pleural ou ascite ou hipoproteinemia.

A febre hemorrágica do dengue, segundo a OMS pode ser classificada de acordo com a sua gravidade em:

- a) grau I – febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;
- b) grau II – além das manifestações do grau I, hemorragias espontâneas leves (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros);
- c) grau III – colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;
- d) grau IV – Síndrome do Choque da Dengue (SCD), ou seja, choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

Como manifestações incomuns do dengue, podem ocorrer o comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), glomerulonefrite e hepatite. A encefalopatia, normalmente manifesta-se por irritabilidade, letargia, confusão e depressão e, por vezes, convulsão, consciência comprometida/coma e paresia (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

Associada à síndrome febril, em alguns casos pode ocorrer hepatomegalia dolorosa e, principalmente nas crianças, dor abdominal generalizada. Os pacientes podem apresentar manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia. Com o

desaparecimento da febre, há regressão dos sinais e sintomas, podendo ainda persistir a fadiga muscular (CASALI et al., 2004). Este mesmo estudo relata que os casos típicos do dengue hemorrágico evoluem do 3º ao 7º dia com febre alta, hepatomegalia dolorosa, trombocitopenia, insuficiência circulatória com dor abdominal de duração de 12 a 24 horas e que a gravidade do quadro pode estar relacionada ao extravasamento de plasma, também citado por Figueiredo (2006). Este autor relaciona a dor abdominal e a hematêmese a uma maior propensão para acidose metabólica, seguida de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e óbito dentro 4 a 6 horas, se não tomadas as condutas adequadas a tempo.

No Rio de Janeiro de janeiro a maio de 2002 houve uma epidemia com mais de 255 mil casos de dengue notificados e com 91 casos fatais. Os autores descrevem que nas epidemias de dengue vem aumentando o número de formas atípicas com lesões graves no sistema nervoso central, alterações cardíacas e reatividade hepática com elevação das transaminases, sendo mais grave quando existem fatores associados ou potencializadores, como uso de medicamentos hepatotóxicos, somados a capacidade de lesão do dengue (SOUZA et al., 2004).

O acometimento hepático pode resultar do potencial patogênico direto do vírus na célula hepática ou do próprio desequilíbrio da resposta imune. Hepatomegalia, dor abdominal e elevação das enzimas hepáticas são muito comuns tanto no dengue clássico quanto no dengue hemorrágico e geralmente regredem num período de 14 a 21 dias. As enzimas hepáticas (AST e ALT) podem elevar-se em até 10 vezes mais do valor normal. Cortes histológicos no tecido hepático de pacientes com dengue evidenciam esteatose microvesicular, necrose hepatocelular, hiperplasia e destruição das células de Kupffer e infiltrado celular dos espaços porta. (SENEVIRATNE; MALAVIGE e SILVA, 2006).

Estudo com 41 pacientes, relacionando as manifestações clínicas com as alterações hepáticas, demonstrou valores numéricos expressivos e de muita significância clínica apesar da pequena amostra estudada. Dor abdominal, náuseas, vômitos e hepatomegalia foram os sintomas ou sinais mais encontrados, sendo que 90% dos pacientes tinham náusea ou vômito, e destes 81% tinham alterações de AST e 61,7% tinham ALT alteradas. Nos pacientes que tinham dor abdominal (46,3%) estes valores foram ainda maiores, sendo que 94,7 % tinham AST acima da normalidade, enquanto 68,4% deles tinham ALT acima dos valores de referência. (UEHARA et al., 2006).

De Souza et al. (2007) publicaram estudo realizado com 169 pacientes confirmados para o diagnóstico de dengue na primeira infecção. Deste total, 57,4% (97) eram mulheres e 42,6% (72) eram homens. Setenta e cinco por cento (127) foram classificados como DC e 24,9% (42), como FHD segundo os critérios da OMS. O DENV-3 foi isolado em 3 casos, sendo 2 destes como DC e 1 caso como FHD. Nos casos de DC, a elevação das aminotransferases foi observada em 61,4% dos casos, enquanto que nos casos de FHD, a elevação alcançou 76,2%. Concluíram os autores no estudo que o acometimento hepático ocorre mais em mulheres, na infecção primária e nas formas de FHD.

A importância das possíveis complicações de um quadro de dengue clássico fica clara em um relato de caso de Pernambuco, em 2002. A paciente havia sido atendida na emergência local com quadro clínico de dengue clássico, sendo medicada com sintomáticos e liberada. No sexto dia evoluiu com dor abdominal intensa com confirmação pela Ultrassonografia (USG) de hemoperitônio e ruptura da cápsula do baço. A sorologia para dengue foi confirmada (IgM) depois da recuperação da paciente (MIRANDA, L.; MIRANDA, S.; ROLLAND, 2003).

Em estudo com 38 pacientes, Vabo et al. (2003), encontraram 28 com alterações hepáticas ou biliares, sendo o espessamento da parede da vesícula o mais encontrado, seguido de líquido pericolecístico ou livre na cavidade e depois hepatoesplenomegalia. A maioria dos pacientes era mulheres (25). Pramuljo e Harun (1991) descreveram alterações em crianças com dengue, estudo também realizado por Setiawam et al., em 1998, sobre o espessamento da vesícula. Afirmaram que o espessamento vesicular maior que 3 mm já indicaria gravidade e maior que 5 mm, seriam os pacientes com FHD e maior probabilidade de evoluírem para o choque hipovolêmico (SCD).

Em epidemia ocorrida em 2001-2002 foi descrita a manifestação de exantema em crianças. Os autores observaram que predominava em meninas (1,96:1) com variação de idade de 5 meses a 12 anos e confirmação da etiologia por dengue em 77,5% dos casos por sorologia. As manifestações clínicas mais encontradas no grupo de 55 pacientes com dengue confirmada foram febre, prostração e mialgia (CAMPAGNA et al., 2006).

2.6 Diagnóstico diferencial

Sabendo-se do grande espectro clínico apresentado pelo dengue é importante considerar algumas doenças como principais diagnósticos diferenciais: influenza, enterovirose, doenças exantemáticas (sarampo, rubéola, eritema infeccioso, mononucleose infecciosa, exantema súbito, citomegalovirose), hepatites virais, abscesso hepático, abdome agudo, hantavirose, arboviroses (febre amarela, mayaro, oropuche), escarlatina, pneumonia, sepse, meningococemia, infecção urinária, leptospirose, malária, salmonelose, riquetsioses, doença de Henoch-Schonlein, doença de Kawasaki, púrpura auto-imune, farmacodermias, alergias cutâneas. Outras manifestações devem ser consideradas conforme epidemiologia local (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

2.7 A elevação das transaminases

As transaminases são enzimas que exercem papéis centrais tanto na síntese quanto na degradação de aminoácidos. Além disso, como essas reações envolvem a interconversão dos aminoácidos a piruvato ou ácidos dicarboxílicos, atuam como uma ponte entre o metabolismo dos aminoácidos e carboidratos (MOTTA, 2003).

Estas enzimas estão amplamente distribuídas nos tecidos humanos. As atividades da AST encontram-se mais elevadas no miocárdio, fígado, músculo esquelético, pequenas quantidades nos rins, pâncreas, baço, cérebro, pulmões e eritrócitos. A atividade de ALT está mais concentrada no parênquima hepático (MOTTA, 2003).

Nas doenças hepatobiliares com lesões ou destruição direta das células hepáticas, estas enzimas são liberadas para circulação. A ALT é encontrada principalmente no citoplasma do hepatócito enquanto que 80% da AST está presente na mitocôndria. Essa diferença tem auxiliado no diagnóstico e prognóstico de doenças hepáticas. Nos casos de dano celular leve a forma predominante encontrada no soro é a citoplasmática (ALT), enquanto nas lesões mais graves há liberação da enzima mitocondrial (AST) (MOTTA, 2003).

Na hepatite viral aguda os níveis de transaminases podem elevar-se em até 100 vezes os limites superiores dos valores de referência com atividade máxima

entre o 7º e o 12º dia e declinando entre a terceira e a quinta semana logo após o desaparecimento dos sintomas.

Outras causas principais de elevação das transaminases são as hepatites crônicas (B ou C), hepatites auto-imunes, hepatites de células gigantes, cirrose de qualquer etiologia, colestase extra-hepática, mononucleose infecciosa.

2.8 Conduta clínica (estadiamento e tratamento)

Para o Ministério da Saúde, a conduta diante de um paciente com dengue deve ser objetiva, rápida e preferencialmente nos primeiros dias da doença. Tecnicamente são condutas de fácil execução com destaque para a velocidade no diagnóstico. A aferição de pressão arterial deve ser feita em duas posições (em pé e deitado/sentado), prova do laço nas técnicas corretas (item 2.5), exames laboratoriais executados em curto período de tempo com a correta interpretação, estadiamento e classificação das formas da dengue (clássico/hemorrágico) e hidratação adequada, somadas ao uso de sintomáticos como analgésicos e antipiréticos constituem medidas convencionais de tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

A hidratação correta de um paciente com dengue é o principal fator determinante da evolução da doença. Deve ser conduzida de acordo com a classificação e estadiamento do dengue. Pode ser administrada ambulatorialmente via oral, considerando quadros de dengue sem complicações, podendo ser tanto para os casos clássicos ou mesmo hemorrágicos sem os conhecidos sinais de alerta (dor abdominal intensa, vômitos persistentes, hipotensão postural, hipotensão arterial, pressão arterial convergente, hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes, extremidades frias/cianose, pulso rápido e fino, agitação/letargia, diminuição da diurese, hipotermia, aumento repentino do hematócrito) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

A conduta diante de um paciente com dengue deve obedecer às normas de estadiamento da doença determinado pela Organização Mundial de Saúde, dividido em 4 grupos: Grupo A, Grupo B, Grupo C, Grupo D.

2.8.1 Grupo A

Grupo que apresenta febre e pelo menos dois dos sinais/sintomas clínicos de dengue clássico (cefaléia, prostração, mialgias, dor retroorbitária, exantema, artralguas) e história epidemiológica compatível, prova do laço negativa e sem sinais de alerta.

A conduta neste caso é:

- a) exames específicos para dengue (confirmação laboratorial) de acordo com a situação epidemiológica;
- b) exames inespecíficos como hemograma em especial para crianças, gestantes, idosos, doentes crônicos; com coleta no mesmo dia e resultado em 24 horas;
- c) hidratação oral: -- Adultos com ingesta de 60 a 80 ml/kg/dia, sendo 1/3 de solução salina e o restante de líquidos caseiros (água, suco de frutas, chás etc.)

-- Crianças com ingesta de acordo com a aceitação e observação dos sinais de alerta;

- d) sintomáticos orais para dor, febre, sintomas gastrointestinais e prurido; evitando-se os salicilatos (AAS) e antiinflamatórios não hormonais (diclofenaco, ibuprofeno, nimesulida), nas doses habituais para adultos e de acordo com o peso em crianças.

2.8.2 Grupo B

Presença dos mesmos sinais/sintomas clínicos do grupo A, porém, com alguma manifestação hemorrágica (prova do laço, pequenos sangramentos espontâneos), sem sinais de alerta e sem repercussão hemodinâmica.

A conduta preconizada consiste em:

- a) exames específicos são obrigatórios (confirmação laboratorial);
- b) exames inespecíficos são obrigatórios (hemograma imediato);
- c) hidratação oral conforme grupo A até resultado dos exames;
- d) sintomáticos conforme grupo A
- e) leito de observação e medicamentos endovenosos se necessário,
- f) resultado de hemograma normal, continua conforme grupo A;

g) hematócrito aumentado em 10%, hidratação oral conforme grupo A em adultos e 50 ml/kg em 4 a 6 horas para crianças, sob supervisão da equipe de saúde; sintomáticos conforme grupo A, orientações sobre os sinais de alerta e retorno em 24 horas para reavaliação;

h) hematócrito aumentado em mais de 10%, leito de observação hospitalar com capacidade de hidratação oral supervisionada ou endovenosa (EV), sendo esta com 80 ml/kg/dia de solução salina isotônica (soro fisiológico ou Ringer Lactato), 1/3 do volume infundido nas primeiras 4 a 6 horas em adultos. Em crianças oferecer hidratação oral na dose de 50 a 100 ml/kg a cada 4 a 6 horas e se necessário 20 ml/kg em 2 horas de solução isotônica;

i) se necessário pode-se repetir os planos de hidratação no mesmo dia, dependendo de cada avaliação clínica feita.

Obs= A primeira fase de hidratação parenteral é considerada como fase de expansão de volume plasmático, uma vez que a resposta de hidratação oral não foi suficiente. Se necessário continuidade de hidratação EV, os cálculos são assim distribuídos em 24 horas:

- **Adultos:** Calcular o volume de fluidos em 80ml/kg/dia, sendo um terço na forma de solução salina ou ringer lactato e dois terços com solução glicosada a 5%. Nas primeiras 24 horas, o primeiro 1/3 do volume deve correr em 4 horas e pode ser repetida esta velocidade se não houver melhora do hematócrito ou da estabilidade hemodinâmica. O 1/3 seguinte deve correr em 8 horas e o outro 1/3 em 12 horas.

2.8.3 Grupo C e D

Grupo com as mesmas manifestações clínicas dos grupos A e grupo B, porém já com algum sinal de alerta (grupo C) ou mesmo já apresenta choque hipovolêmico (grupo D), necessidade de hidratação EV rápida e transferência para a unidade de referência.

Nestes grupos a conduta deve ser:

a) exames específicos são obrigatórios;

b) exames inespecíficos também obrigatórios (hemograma, bioquímica, tipagem sanguínea, gasometria, RX tórax, ultrasonografia tórax e abdômen);

c) grupo C permanência em leito por no mínimo 24 horas, em adultos hidratação conforme grupo B de preferência em bomba de infusão podendo repetir até três vezes se não houver resposta satisfatória. Em crianças, se houver melhora com até três repetições de prescrição com solução isotônica 20 ml/kg/h, preconiza-se a regra de Holliday-Segar para manutenção:

- até 10kg: 100ml/kg/dia;
- 10 a 20kg: 1.000ml+50ml/kg/dia para cada kg acima de 10kg;
- acima de 20kg: 1.500ml+20ml/kg/dia para cada kg acima de 20kg;
- Sódio: 3mEq em 100ml de solução ou 2 a 3mEq/kg/dia;
- Potássio: 2mEq em 100ml de solução ou 2 a 5 mEq/kg/dia.

d) avaliação da criança a cada duas horas, hematócrito a cada 4 horas, diurese de horário, densidade urinária a cada 6 horas e plaquetas de 12/12 horas;

e) no grupo D (paciente com estreitamento da pressão ou hipotensão arterial ou choque), 20ml/Kg EV em até 20 minutos, tanto adultos como crianças imediatamente, independente do local de atendimento, e, se necessário, repetir por até três vezes;

f) reavaliação clínica (cada 15-30 minutos) e hematócrito após 2h. se suficiente, manutenção e perdas (Holliday-Segar);

g) Hematócrito em ascensão e choque após hidratação adequada, utilizar expansores plasmáticos (colóides sintéticos – 10ml/kg/hora; na falta deste, fazer albumina: adulto: 3ml/kg/hora, criança: 0,5 –1g/kg);

h) Hematócrito em queda e choque, investigar hemorragias e transfundir o concentrado de hemáceas, se necessário, investigar coagulopatias de consumo e discutir conduta com o especialista;

i) investigar a hiperidratação (sinais de insuficiência cardíaca congestiva) e tratar com diuréticos, se necessário. Em ambos os casos (g e h) se a resposta for inadequada, encaminhar o paciente para a unidade de cuidados intensivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Caracterizar as manifestações clínicas e as alterações laboratoriais, decorrentes da hepatopatia, em pacientes que apresentaram qualquer forma clínica do dengue, durante a epidemia ocorrida em Mato Grosso do Sul, no ano de 2007.

3.2 Objetivos específicos

Foram estabelecidos como objetivos específicos:

- a) caracterizar os pacientes diagnosticados como dengue segundo aspectos sócio-demográficos;
- b) caracterizar as principais manifestações clínicas nos pacientes e correlacionar com as alterações dos exames laboratoriais.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Caracterização da pesquisa

Trata-se de um estudo epidemiológico, coorte, transversal, quantitativo, descritivo. Os dados foram coletados de fontes secundárias através da análise dos prontuários médicos.

4.2 Local e período

Os dados foram coletados no banco de dados do Hospital-Dia professora Esterina Corsini (HDEC), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) referentes aos casos que ocorreram no período de janeiro a abril de 2007, na epidemia deste mesmo ano.

4.3 Sujeitos da pesquisa

Foram examinados 513 prontuários dos pacientes atendidos com suspeita de dengue no hospital referido, no período da epidemia de janeiro a abril de 2007. A amostra que preencheu todos os critérios de inclusão e de exclusão foi de 68 prontuários (sujeitos da pesquisa). Todos os dados foram revistos e revisados por outros pesquisadores da área, para melhor fidelidade da pesquisa diminuindo a margem de erros sobre os resultados. A análise estatística foi realizada pelo programa Epi-Info (versão 3.5.2 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008).

4.4 Coleta de dados

Foram extraídas dos prontuários, as informações quanto ao sexo, idade, raça, escolaridade, tempo de internação, os resultados dos exames sorológicos, exames de imagem, exames clínico e laboratorial (bioquímica), sendo as informações registradas em formulário elaborado para fim da pesquisa (apêndice A).

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa todos os prontuários de pacientes que preencheram os requisitos:

- a) clínicos: os que tiveram sinais e sintomas determinados pela OMS (Apêndice B);
- b) laboratoriais: os que tiverem sorologia positiva para dengue pelo método imunoenzimático de captura de IgM (Mac-ELISA), sorologia negativa para hepatite B e hepatite C; AST, ALT, gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), proteínas totais (PT) e albumina (ALB), em pelo menos uma coleta. Foram considerados alterados todos os valores acima da normalidade para enzimas hepáticas, e todos abaixo da normalidade para PT e ALB (Apêndice A).

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os prontuários que, mesmo preenchendo os critérios de inclusão, apresentaram:

- a) lacunas de informações referentes às variáveis estudadas;
- b) Comorbidades infecciosas agudas ou crônicas;
- c) estavam em uso de medicamentos que são potencialmente hepatotóxicos.

4.7 Análise estatística

A comparação entre sexos, presença de dor abdominal, náuseas/vômitos e hepatomegalia, em relação AST e ALT, foi realizada por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Já a comparação entre as formas clínicas de dengue, em relação a AST e a ALT, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. A correlação linear entre AST e a idade dos pacientes, entre ALT e a idade dos pacientes e, entre AST e ALT, foi avaliada por meio do teste de correlação linear de Pearson. A relação de AST e ALT, com as variáveis: a) hepatomegalia; b) náuseas/vômitos; c) dor abdominal; foi avaliada por meio do teste exato de Fisher. Já a relação entre as formas clínicas do dengue, com as variáveis: AST, ALT, GGT, FA, PT e albumina, foi avaliada por meio do teste do

qui-quadrado. Os percentuais entre o sim e o não foram comparados pelo teste binomial, o qual compara percentuais de uma única variável, que varia apenas em duas possibilidades. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou expressos por meio de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o “Software” SigmaStat, versão 2.0, considerando diferenças, correlações e relações significativas, quando o valor de “p” foi menor que 0,05 (SHOTT, 1990).

4.8 Aspectos éticos

Por se tratar de pesquisa com coleta de dados secundários, fica dispensado a elaboração de termo de consentimento livre e esclarecido, sendo que a solicitação de dispensa ao comitê de ética em pesquisa compõe o apêndice C.

Em atendimento ao recomendado na resolução 196/96, foi associado termo de compromisso para a utilização de informações de prontuários (Anexo A) e foi obtida a autorização para acesso aos prontuários (Apêndice D).

5 RESULTADOS

5.1 Sexo e idade

O sexo feminino representou 61,8% (42) dos pacientes da amostra, enquanto que no sexo masculino essa proporção foi de 38,2% (26) do total. A idade dos pacientes avaliados neste estudo variou entre 11 e 87 anos, sendo a idade média de 40,24±18,04 anos (média±desvio padrão da média). A distribuição dos pacientes, de acordo com a idade e o sexo, está apresentada na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de pacientes segundo idade e ao sexo no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril 2007 (n=68).

Variável	N°	%
Idade		
11 - 20	9	13,2
21 - 30	17	25,0
31 - 40	12	17,7
41 - 50	13	19,1
51 - 60	7	10,3
> 60	10	14,7
Sexo		
Feminino	42	61,8
Masculino	26	38,2

A maioria dos pacientes era adultos jovens ocupando a faixa dos 21 aos 50 anos, o que também representou 61,8% (42/68) dos pacientes estudados.

5.2 Fatores sociodemográficos

Os resultados relacionados à cor, escolaridade, nível sócio econômico estão representados na tabela 2 e tabela 3.

Tabela 2 - Distribuição de pacientes segundo a raça/cor, no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril 2007(n=68).

Raça/Cor	N°	%
Branca	47	69,1
Negra/Preta	1	1,4
Parda	10	14,7
Amarela	3	4,4
Indígena	0	0
Ignorado	7	10,2

Tabela 3 - Distribuição de pacientes segundo a escolaridade e renda, no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril 2007(n=68).

Escolaridade (anos)	N°	%
Nenhuma	0	0
1-3	3	4,1
4-7	28	41,1
8-11	30	44,1
> 12	6	8,8
IGN	1	1,4
Renda(salários mínimos)		
1-3	17	25
4-7	46	67,6
8-11	1	1,4
>11	0	0
IGN	4	5,8

5.3 Resultados das sorologias

Todos os 68 pacientes apresentaram sorologia positiva para dengue pela captura de IgM–ELISA; desse total, 85,3% (58/68) não haviam tido dengue confirmada antes ou nenhum sinal/sintoma típico da doença. Todos foram submetidos à detecção dos marcadores sorológicos para hepatite B (HBsAg e anti HBc-IgM e IgG), e para hepatite C por meio da detecção do anti- HCV.

5.3 Percentual de AST e ALT em relação ao uso de drogas e às comorbidades crônicas

A maioria dos pacientes relatou que não havia utilizado drogas potencialmente hepatotóxicas e não apresentava doenças crônicas degenerativas, representados na tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Percentual de pacientes com AST e ALT elevadas, em relação ao uso de drogas hepatotóxicas no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Drogas hepatotóxicas	AST				ALT			
	normal		elevada		normal		elevada	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Álcool								
Sim	-	0,0	2	100	-	0,0	2	100,0
Não	11	17,5	52	82,5	17	27	46	73,0
Ignorado	-	0,0	3	100	1	33,3	2	66,7
Valor de p (sim x não)	1,000				1,000			
Paracetamol								
Sim	2	10,0	18	90,0	3	15,0	17	85,0
Não	9	19,6	37	80,4	14	30,4	32	69,6
Ignorado	-	0,0	2	100,0	1	50,0	1	50,0
Valor de p (sim x não)	0,482				0,233			
Dipirona								
Sim	1	11,1	8	88,9	1	11,1	8	88,9
Não	10	17,9	46	82,1	16	28,6	40	71,4
Ignorado	-	0,0	3	100,0	1	33,3	2	66,7
Valor de p (sim x não)	0,337				0,185			
AINH								
Sim	-	0,0	1	100,0	-	0,0	1	100,0
Não	11	17,2	53	82,8	17	26,6	47	73,4
Ignorado	-	0,0	3	100,0	1	33,3	2	66,7
Valor de p (sim x não)	1,000				1,000			

Nota :Valor de p : teste exato de Fisher. AINH: anti inflamatório não esteróide

Tabela 5 - Percentual de pacientes com AST e ALT elevadas, em relação à existência ou não de comorbidades, no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Comorbidades	AST				ALT			
	normal		elevada		normal		elevada	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
HAS								
Sim	11	8,3	11	91,7	4	33,3	8	66,7
Não	10	18,9	43	81,1	13	24,5	40	75,5
Ignorado	0	0	3	100	1	33,3	2	66,7
Valor de p (sim x não)	0,673				0,717			
Diabetes								
Sim	0	0,0	3	100	1	33,3	2	66,7
Não	11	17,7	51	82,3	16	25,8	46	74,2
Ignorado	0	0,0	3	100	1	33,3	2	66,7
Valor de p (sim x não)	1,000				1,000			
DPOC								
Sim	0	0,0	1	100	0	0,0	1	100
Não	11	17,2	53	82,8	17	26,6	47	73,4
Ignorado	0	0,0	3	100	1	33,3	2	66,7
Valor de p (sim x não)	1,000				1,000			

Nota :Valor de p : teste exato de Fisher. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

5.4 Manifestações clínicas apresentadas

Nas manifestações clínicas foi observada grande variação de sinais e sintomas, sendo eles obtidos no momento da consulta ou durante a internação dos pacientes. Elas estão representadas figura 1 e na tabela 6.

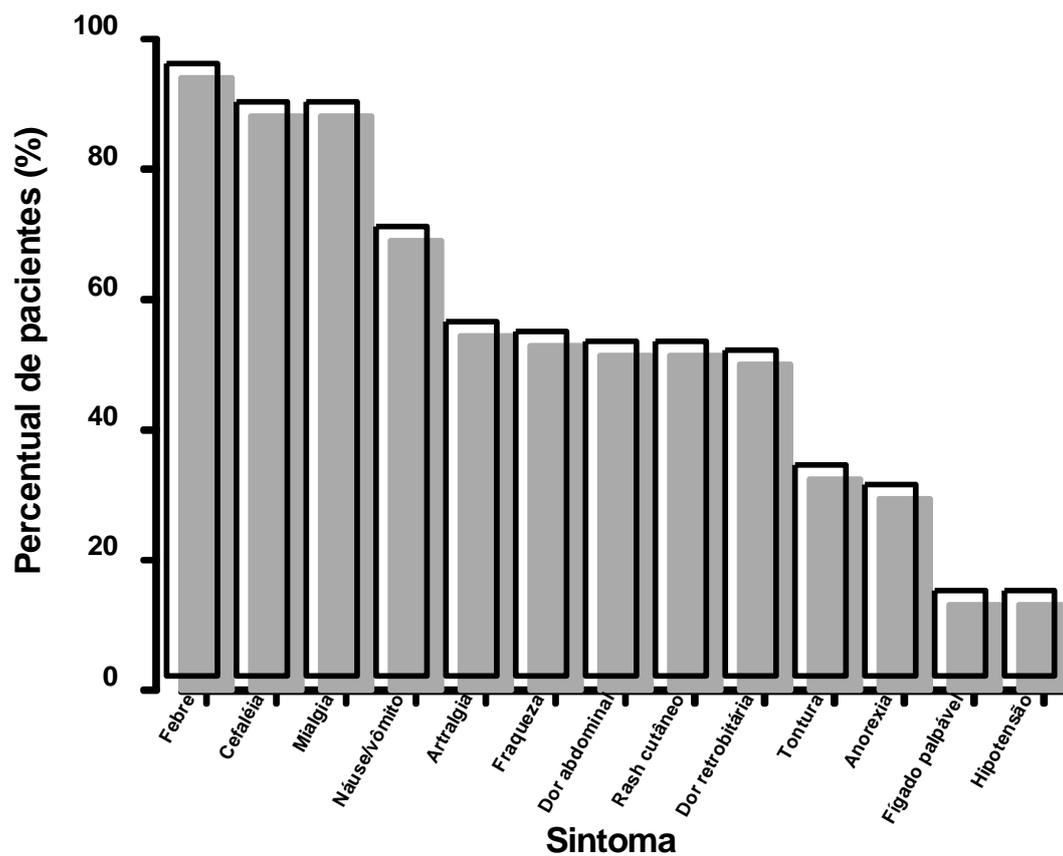


Figura 1 - Percentual de pacientes, de acordo com os sintomas apresentados.

Tabela 6 - Percentual de pacientes atendidos no Hospital Dia Esterina Corsini segundo sinais e sintomas apresentados, janeiro a abril de 2007.

Sinais/Sintomas	Sim		Não		Ignorado	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Anorexia	20	29,4	46	67,6	2	2,9
Artralgia	37	54,4	28	41,2	3	4,4
Cefaléia	60	88,2	7	10,3	1	1,5
Dor abdominal	35	51,5	30	44,1	3	4,4
Dor retroorbitária	34	50,0	31	45,6	3	4,4
Febre	64	94,1	3	4,4	1	1,5
Fígado palpável	9	13,2	54	79,4	5	7,4
Fraqueza	36	52,9	31	45,6	1	1,5
Hipotensão	9	13,2	55	80,9	4	5,9
Mialgia	60	88,2	7	10,3	1	1,5
Náusea/vômito	47	69,1	20	29,4	1	1,5
Rash cutâneo	35	51,5	31	45,6	2	2,9
Tontura	22	32,4	42	61,8	4	5,9

Nota: os pacientes poderiam apresentar alguns ou todos os sinais/sintomas.

5.5 Tempo de internação e terapêutica

Do total dos pacientes estudados, 62,2% (45/68) tiveram necessidade de internação hospitalar para terapêutica endovenosa no referido hospital, enquanto em 33,8% (23/68), a terapêutica ambulatorial foi satisfatória. Os dias de internação estão representados na tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos dias de internação no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril 2007 (n=45).

Dias de internação	Nº	%
Até 2	16	35,5
3-5	17	37,7
>5	12	26,6

5.6 Classificação do dengue

Com relação à classificação do dengue observou-se que 82,4% (56/68), foram do tipo clássico enquanto 17,6% (12/68) eram do tipo hemorrágico. Dengue hemorrágico grau I foi observado em 50% (6/12) e grau II 50% (6/12), segundo os critérios de classificação utilizados pelo Ministério da Saúde, 2007.

5.7 Alterações bioquímicas

As alterações bioquímicas observadas nesses pacientes chamam a atenção pelos valores expressivos que alcançaram. Dos 68 pacientes, 83,8% (57) apresentaram valores acima da normalidade para AST e 73,5% (50/68) acima do normal para ALT. A dosagem de AST dos pacientes avaliados neste estudo variou entre 22,00 e 907,00, sendo valor médio de 164,63±178,59 (mediana=96,00). Em relação à ALT, ela variou entre 25,00 e 867,00, sendo valor médio de 166,07±158,31 (mediana=105,00).

Para a GGT esses valores representaram 47% (32/68) acima do normal e para FA 26,5% (18/68) acima da normalidade. A ALB foi observada abaixo dos valores de referência em 35,3% (24/68) enquanto as PT tiveram valores de 50% (34/68) abaixo do normal.

Uma relação entre as formas clínicas do dengue e alterações bioquímicas mostra as variações dos valores de transaminases e das proteínas (Tabela 8).

Tabela 8 - Percentual de pacientes de acordo com a forma clínica do dengue e exames bioquímicos alterados, do Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Exames alterados	Forma clínica						p
	DC (n=56)		DHI (n=6)		DHII (n=6)		
	N°	%	N°	%	N°	%	
AST	45	80,3	6	100,0	6	100,0	0,25
ALT	39	69,6	5	83,3	6	100,0	0,24
GGT	24	42,8	3	50,0	5	83,3	0,17
FA	15	26,7	1	16,6	2	33,3	0,80
PT	27	48,2	3	50,0	4	66,6	0,69
ALB	17	30,3	3	50,0	4	66,6	0,15

Os resultados das dosagens de AST e de ALT com relação às variáveis: sexo, dor abdominal, náuseas ou vômitos e hepatomegalia não alcançaram diferença estatística significativa. Ocorreu grande variabilidade nos valores individuais para cada variável clínica. Para esta análise foi utilizado o teste de Mann-Whitney (Tabela 10).

A dosagem de AST nos pacientes do sexo feminino foi de $181,21 \pm 200,93$, enquanto que naqueles do sexo masculino ela foi de $137,85 \pm 134,39$ ($p=0,61$). A dosagem de ALT nos pacientes do sexo feminino foi de $169,12 \pm 147,34$, enquanto que naqueles do sexo masculino ela foi de $161,15 \pm 177,55$ ($p=0,68$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Dosagem de AST e ALT com média±desvio padrão da média, de acordo com sexo dos pacientes atendidos no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Variável	AST	ALT
Sexo		
Feminino	181,21±200,93	169,12±147,34
Masculino	137,85±134,39	161,15±177,55
Valor de p	0,61	0,68

Nota: Valor de p: teste de Mann-Whitney (sexo).

Para aqueles que não tinham dor abdominal a dosagem de AST foi de 126,27±111,60. Aqueles que apresentavam este tipo de dor ela foi de 202,40±220,23 ($p=0,17$). Nos pacientes que não tinham dor abdominal o valor médio encontrado para ALT foi de 135,27±119,20; enquanto que naqueles que a apresentavam, esse valor foi de 199,26±185,76 ($p=0,09$).

Nos pacientes que não apresentavam náuseas ou vômitos a dosagem de AST foi de 132,00±139,21; e para os aqueles que apresentavam estes sintomas, ela foi de 181,34±193,19 ($p=0,21$). Com relação à ALT naqueles que não apresentavam náuseas ou vômitos a média foi de 150,00±187,04, enquanto que naqueles que apresentavam estes sintomas ela foi de 175,55±146,68 ($p=0,26$).

No grupo de pacientes que não apresentavam hepatomegalia a dosagem de AST foi de 169,04±185,20; e para os que apresentavam este sinal clínico ela foi de 177,56±182,32 ($p=0,77$). O valor de ALT nos pacientes que não apresentavam hepatomegalia foi de 165,54±142,55, enquanto que naqueles que apresentavam foi de 216,11±258,51 ($p=0,75$). (Tabela 10).

Tabela 10 - Dosagem de AST e ALT apresentados em média±desvio padrão da média, de acordo sinais/sintomas dos pacientes atendidos no Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Variável	AST	ALT
Dor abdominal		
Sim	202,40±220,23	199,26±185,76
Não	126,27±111,60	135,27±119,20
Valor de <i>p</i>	0,17	0,09
Náuseas/vômitos		
Sim	181,34±193,19	175,55±146,68
Não	132,00±139,21	150,00±187,04
Valor de <i>p</i>	0,21	0,26
Hepatomegalia		
Sim	177,56±182,32	216,11±258,51
Não	169,04±185,20	165,54±142,55
Valor de <i>p</i>	0,77	0,75

Nota: Valor de *p*: teste de Mann-Whitney (dor abdominal, náuseas/vômitos e hepatomegalia).

A dosagem de AST nos pacientes que apresentavam dengue clássica (A-D) foi de 147,46±185,28, entre os que apresentavam dengue hemorrágica do tipo I ela foi de 236,00±142,27 e entre os que apresentavam dengue hemorrágica do tipo II ela foi de 253,50±103,16 (Tabela 11).

De forma geral, houve diferença estatística significativa entre os tipos de dengue, em relação à dosagem de AST (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,007$), sendo que a dosagem de AST nos pacientes que apresentavam dengue do tipo II foi significativamente maior do que aquela observada nos pacientes com dengue clássica (A-D) (pós-teste de Dunn, $p<0,05$). (Figura 2 e Tabela 11).

A dosagem de ALT nos pacientes que apresentavam dengue clássica (A-D) foi de 152,80±163,48, entre os que apresentavam dengue do tipo I ela foi de 259,83±126,11 e entre os que apresentavam dengue do tipo II ela foi de 196,17±111,10. Observamos que houve diferença estatística significativa entre os tipos de dengue, em relação à dosagem de ALT (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,046$),

porém no teste de múltiplas comparações, não foi observado diferença entre eles (pós-teste de Dunn, $p > 0,05$) (Figuras 2 e 3; Tabela 11).

Tabela 11 - Dosagem de AST e ALT apresentados em média±desvio padrão da média, de acordo com as formas clínicas do dengue nos pacientes do Hospital Dia Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Variável	AST	ALT
Forma clínica do dengue		
Clássico (DC)	147,46±185,28	152,80±163,48
Hemorrágico I (DHI)	236,00±142,27	259,83±126,11
Hemorrágico II	253,50±103,16	196,17±111,10
Valor de p^*	0,007 Sig. DHII > DC	0,046 Sig.

Nota: Valor de p : teste de Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste de Dunn (forma clínica).

Houve uma correlação linear significativa, porém fraca, entre a dosagem de AST e a idade dos pacientes (teste de correlação linear de Pearson, $p=0,02$, $r=0,29$, $r^2=0,08$). O mesmo foi observado entre a dosagem de ALT e a idade (teste de correlação linear de Pearson, $p=0,03$, $r=0,26$, $r^2=0,07$). Por outro lado, houve uma forte correlação linear entre AST e ALT (teste de correlação linear de Pearson, $p < 0,001$, $r=0,84$, $r^2=0,70$). Estes resultados estão ilustrados na Figura 4.

5.7 Exames de imagem

Os exames de imagem propostos neste estudo não foram avaliados visto que uma pequena porção de pacientes teve necessidade de realizá-los e não tinham alterações dignas de nota.

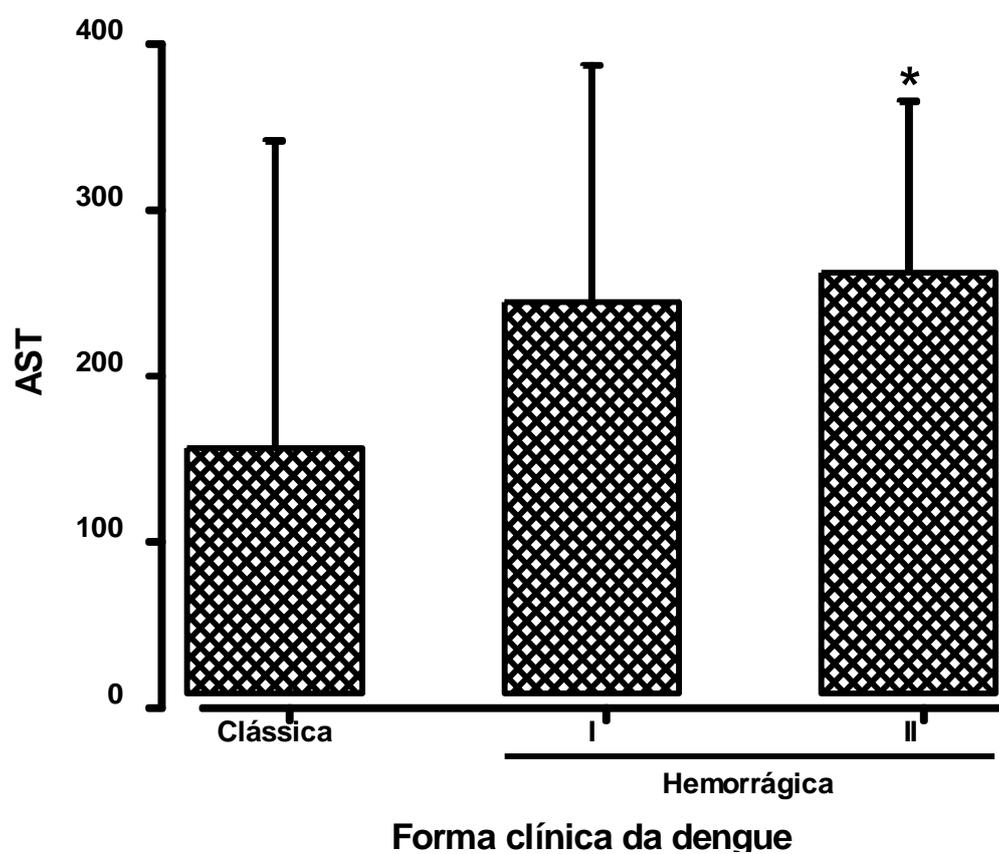


Figura 2 - Dosagem de AST, de acordo com a forma clínica do dengue. As colunas representam os valores médios e as barras o desvio padrão da média.

* Diferença significativa em relação à forma clássica de dengue (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,007$, pós-teste de Dunn, $p<0,05$).

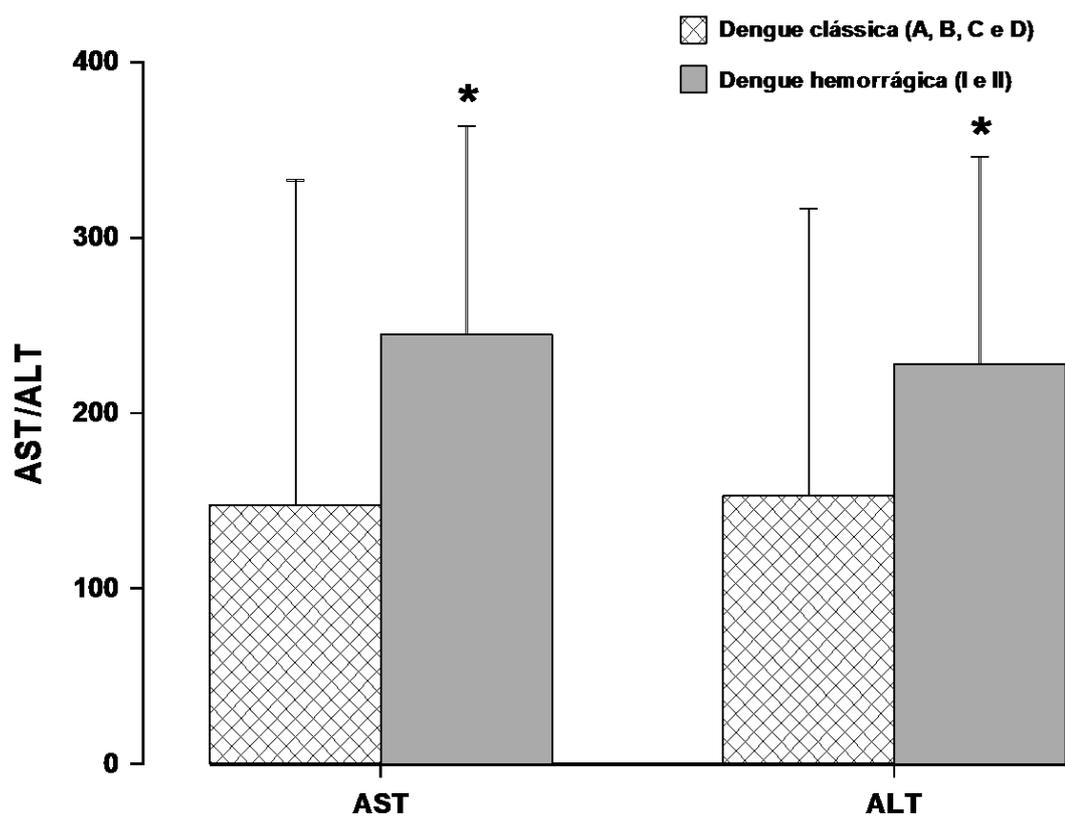


Figura 3 - Dosagem de AST e ALT, de acordo com a forma clínica do dengue. As colunas representam os valores médios e as barras o desvio padrão da média.

* Diferença significativa em relação à forma clássica de dengue (teste de Mann-Whitney, AST: $p=0,002$; ALT: $p=0,014$).

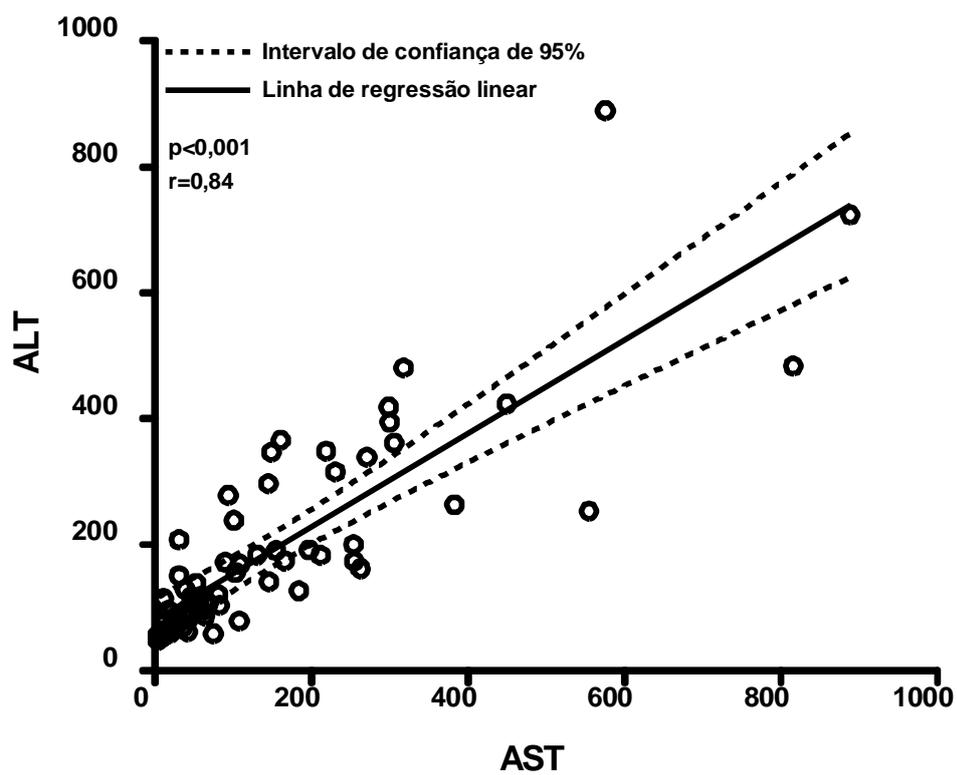


Figura 4 - Correlação linear entre AST e ALT. Cada símbolo (círculo) representa a dosagem de AST e ALT para um único paciente (teste de correlação linear de Pearson).

5.8 Manifestações clínicas e dosagem de AST/ALT

As manifestações clínicas investigadas que poderiam estar mais relacionadas a alterações da função hepática foram hepatomegalia, náuseas ou vômitos e dor abdominal. Do total de pacientes (68), foi observado que mesmo mantendo transaminases normais uma parcela tinha essas alterações clínicas. Quinze virgula oito por cento (15,8%) ou (9/57) dos pacientes que tiveram AST elevada, também tiveram hepatomegalia enquanto que para ALT elevada esse valor foi de 50% (8/16). Para os que tiveram náusea ou vômito 73,7% (42/57) tiveram AST acima da normalidade e 72% (36/50) tiveram ALT com valores superiores aos considerados normais. Nos pacientes que tiveram dor abdominal, os valores de AST foram elevados em 54,4% (31/57) e os valores de ALT aumentadas foram de 58% (29/50). (Tabela 12).

Não houve relação estatística significativa entre a dosagem de AST e: a) hepatomegalia ($p=0,33$); b) náuseas e vômitos ($p=0,15$); c) dor abdominal ($p=0,49$).

Da mesma forma não foi observada entre ALT e: a) hepatomegalia ($p=0,67$); b) sintomas de náuseas e vômitos ($p=0,56$); c) dor abdominal ($p=0,16$). (Tabela 12).

Tabela 12 - Relação entre AST/ALT, e sinais/sintomas apresentados pelos pacientes atendidos no Hospital Dia Professora Esterina Corsini, janeiro a abril de 2007.

Sinais/sintomas	AST/TGO				ALT/TGP			
	Normal (n=11)		Alterada (n=57)		Normal (n=18)		Alterada (n=50)	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Hepatomegalia								
Sim	0	0,0	9	15,8	1	5,5	8	16,0
Não	10	90,9	44	77,2	14	77,8	40	80,0
Ignorado	1	9,1	4	7,0	3	16,7	2	4,0
Valor de <i>p</i>	0,33				0,67			
Náuseas/vômitos								
Sim	5	45,5	42	73,7	11	61,1	36	72,0
Não	5	45,5	15	26,3	6	33,3	14	28,0
Ignorado	1	9,0	0	0,0	1	5,6	0	0,0
Valor de <i>p</i>	0,15				0,56			
Dor abdominal								
Sim	4	36,4	31	54,4	6	33,3	28	58,0
Não	6	54,5	24	42,1	10	55,6	20	40,0
Ignorado	1	9,1	2	3,5	2	11,1	1	2,0
Valor de <i>p</i>	0,49				0,16			

Valor de *p*: teste exato de Fisher.

6 DISCUSSÃO

As alterações hepáticas causadas em decorrência da infecção pelo vírus dengue, já foram descritas em estudos anteriores e podem ocorrer tanto no dengue clássico quanto no dengue hemorrágico. Essas alterações são refletidas com aumento das transaminases, hepatomegalia, encefalopatia, dor abdominal, hepatite fulminante (LUM et al., 1993; NGUYEN et al., 1987).

Muitos estudos sobre alterações hepáticas por dengue foram realizados, mas a maioria deles com crianças e fora do Brasil (LUM et al., 1993; ROSEN; KHIN; TIN, 1989).

No presente estudo a faixa etária é de maioria adultos jovens dos 20 aos 50 anos com predomínio do sexo feminino sobre o sexo masculino (42/26), com dosagem de transaminases maior no sexo feminino sobre o masculino, em concordância com outros estudos (DÍAZ; MARTÍNEZ; SAENT-FÉLIX, 2001; UEHARA et al., 2006; DE SOUZA et al., 2007).

Com relação à raça, a cor branca predominou sobre as outras com 69,1%, no que se refere ao grau de instrução 85% não ultrapassou 11 anos de estudo e 67,6% tinham renda de 4 a 7 salários mínimos.

A maioria dos pacientes que necessitou internação hospitalar não ultrapassaram 5 dias. Conforme esperado no dengue, uma vez que é uma doença aguda, 35,5% dos pacientes permaneceram até 2 dias internados, 37,5% ficaram de 3 a 5 dias e apenas 2,6% deles necessitaram de um período maior de internação.

Estes dados sociais (raça, escolaridade, renda e internação) não são discutidos com frequência na literatura.

Com relação à investigação das manifestações clínicas que poderiam estar associadas às alterações da função hepática (náuseas e vômitos, dor abdominal e hepatomegalia), não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre aqueles pacientes que apresentavam enzimas alteradas (AST e ALT) e aqueles que tinham dosagem enzimática dentro da normalidade, resultados semelhantes aos observados por Uehara et al. (2006).

Na avaliação geral dos pacientes com dengue encontramos 69,1% (47) com náuseas ou vômitos, 51,5% (35) deles com dor abdominal e 13,2% (9) com hepatomegalia. Isso pode significar necessidade mais precoce da internação.

Uehara et al. (2006), estudando 41 pacientes com dengue hemorrágico encontraram 90% dos pacientes com náusea ou vômito. Zagne et al., em 1994, haviam encontrado em estudo com 56 casos, 61% dos pacientes com náuseas e 55% apresentavam vômitos. Cortiñas et al. em 1999 descreveram 200 casos de dengue, onde 23,5% tiveram náuseas e 29% tiveram vômitos.

Com relação à dor abdominal, Uehara et al. (2006), haviam encontrado 46,3% dos pacientes com este sintoma. Caballero; Portuondo; Serrano (2001), estudando crianças cubanas encontraram 18,1% com dor abdominal em 77 casos com dengue clássico. Diaz; Martinez; Saent-Félix (2001), encontraram 45% dos pacientes com este sintoma em estudo com 37 adultos. Cortiñas et.al., 1999, relatam ter encontrado 72% dos pacientes com dor abdominal em 200 casos de dengue em adultos.

Em nosso estudo a hepatomegalia foi observada em 13,2% dos pacientes. Estudos realizados em cuba por Cortiñas et al., (1999) detectaram 49,5% dos pacientes com este sinal clínico enquanto Diaz; Martinez; Saent-Félix (2001), encontraram 83,8% de hepatomegalia, em adultos. Em crianças, a proporção foi de apenas 5% encontrada por Caballero; Portuondo; Serrano (2001). Essas variações refletem bem as diferenças nas amostras dos estudos, em qual período da doença foram coletados os dados, além da metodologia utilizada pelos autores.

Com relação às alterações dos marcadores da função hepática encontramos valores semelhantes a outros autores, de importância clínico-epidemiológica, apesar de não terem resultados estatisticamente significativos. Em nossos pacientes, 83,8% (57/68) apresentaram valores acima da normalidade para AST e 73,5% (50/68) acima do normal para ALT.

Em 1997 dois estudos demonstraram as alterações hepáticas em pacientes com dengue. Rigau-Perez (1997), encontrou em 57 pacientes com dengue hemorrágico 84% de alterações para AST e 70,8% de alterações para ALT. Nguyen et al. (1997), em 45 pacientes com dengue hemorrágico observou que 97,7% deles tinham AST alteradas enquanto 37,3% tinham ALT alteradas.

Os valores médios em nosso estudo para AST foram de 128,4 U/l (24-279) e para ALT foram de 54,2 U/l (4,1-279). Uehara et al. 2006, encontraram em 41 pacientes com dengue hemorrágico 80,5% de alterações para AST e 61% de alterações para ALT. Os valores médios encontrados pela autora foram de 104,5 U/l(11-298) para AST, e de 89,7 U/l (14-547) para ALT.

Souza et al. (2004), descreveram estudo com adultos no Estado do Rio de Janeiro e encontraram 63,4% de alterações para AST e 45% de alterações para ALT. Concluíram que a elevação de transaminases e a hepatite reativa são complicações comuns nos pacientes com infecção pelo vírus dengue.

De Souza et al. (2007), em estudo com 169 casos confirmados para dengue, obtiveram para dengue clássico elevação de transaminases em 61,4% (127/169) dos casos enquanto que para o dengue hemorrágico (42/169) estes valores chegaram a 76,2% dos casos.

Os valores encontrados neste estudo para as outras variáveis (GGT, FA, PT e ALB) mesmo não tendo significância estatística, refletem muita importância clínica no que se refere ao atendimento do paciente com dengue. Podem significar precocemente um quadro de gravidade se forem corretamente dosados e interpretados visto que a albumina, por exemplo, reflete com mais fidelidade a real função hepática e direciona a conduta com relação aos derrames cavitários e edema generalizado muito importantes para o prognóstico na infecção por dengue.

A GGT e a FA, representariam importância naqueles pacientes com tendência de obstrução da drenagem biliar, uma vez que frequentemente encontramos pacientes com dengue e icterícia associados podendo, obviamente, ter outras comorbidades associadas como a litíase biliar.

Tanto as proteínas quanto as enzimas GGT e FA são pouco relatadas nos estudos que relacionam dengue e alterações hepáticas no Brasil. Desses autores citados, apenas Uehara et al. em 2006, descreveram alterações de 40% (8/20) na GGT, 18% (4/22) na fosfatase alcalina, 30,3% (10/33) nas proteínas totais e 48,4% (16/33) de alteração na dosagem de albumina sérica, em estudo com 41 paciente com dengue hemorrágico. Em nosso estudo estes valores foram semelhantes aos resultados encontrados pela autora.

Como não houve diferença estatística significativa entre os pacientes que utilizaram ou não drogas potencialmente hepatotóxicas, com relação às elevações das transaminases, é possível que estas elevações tenham ocorrido pela infecção por dengue. As transaminases podem se manter normais ou elevadas independentes do uso de medicamentos.

A mesma situação também foi observada em pacientes portadores ou não de doença crônicas. Não ocorreu relação significativa entre a presença ou ausência de doença e elevação ou normalidades das transaminases.

Muitos resultados não tiveram significância estatística neste trabalho, e em muitos outros, justificado pelo fato de existirem três fatores principais que determinam as diferenças entre as amostras. O tamanho da amostra, o tamanho da diferença entre elas e a variabilidade entre as observações individuais de cada amostra, são um grande problema no momento dos cálculos estatísticos. No nosso caso pode-se observar uma alta variabilidade dos valores de AST e ALT, levando a um desvio padrão muito grande e, portanto, a não significância estatística dentro do intervalo de confiança, quando comparadas às variáveis clínicas propostas.

O número de pacientes do estudo é relativamente baixo para este tipo de pesquisa, mas obedece, rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão propostos. No início da investigação proposta eram 513 pacientes onde 445 foram excluídos, visto que não preenchiam os critérios de inclusão.

A alta porcentagem de casos com alterações nas enzimas hepáticas, encontrada neste estudo, traz à luz a importância da avaliação hepática nos pacientes com dengue e dengue hemorrágico. No entanto, muito ainda temos a compreender das inter relações entre os DENV e o fígado, como a própria ação dos DENV na célula hepática e sua evolução com a doença em pacientes previamente hígidos e naqueles portadores de doença crônica não relacionada ao fígado, razão pela quais outros estudos serão necessários para elucidar estas questões.

Constatamos mais uma vez a necessidade de seguirmos um protocolo pré-estabelecido para estudos de todas as variáveis. Ao atender o paciente com suspeita de dengue deve-se padronizar uma relação de exames para serem solicitados.

7 CONCLUSÕES

A infecção por dengue nesta epidemia ocorreu com mais frequência em adultos jovens com idade entre 21 e 50 anos.

Observou-se o predomínio da infecção em pacientes de baixa renda e baixo nível de instrução.

Foram suficientes poucos dias de internação na maioria daqueles pacientes com dengue, que necessitaram de hospitalização.

As manifestações clínicas predominantes na infecção por dengue foram febre, cefaléia e mialgia acompanhadas por outras manifestações como artralgia, fraqueza, dor retrobitária, náuseas e vômitos, exantema; dependendo da fase clínica da doença.

As enzimas que funcionam com marcadores da função hepática (AST e ALT) mantiveram-se normais durante a infecção por dengue ou elevaram-se em valores até superiores a dez vezes os da normalidade. A fosfatase alcalina e a gama glutamiltransferase também apresentaram valores muito acima da normalidade durante a infecção por dengue, o que pode ter significado clínico durante a doença.

As proteínas totais e albumina revelaram importância clínica quando apresentaram-se abaixo da normalidade, uma vez que as formas graves do dengue podem ter relação com a queda das proteínas plasmáticas.

No dengue hemorrágico a tendência é de que ocorram maiores alterações das transaminases.

No dengue hemorrágico grau II houve significância estatística na dosagem de AST e ALT em relação ao dengue clássico.

Observou-se fraca evidência estatística entre as alterações das enzimas hepáticas e as manifestações clínicas do dengue.

Necessidade de melhor avaliação hepática nos pacientes com dengue, visto as altas porcentagens de alterações das transaminases e proteínas. Existência de muitas variáveis clínicas com possibilidades de inter-relações.

REFERÊNCIAS

AGROMONTE, A. Some clinical notes upon a recent epidemic of dengue fever. **New York Medical Journal**, v. 84, p. 231-233.

ASHBURN, P. M.; CRAIG, C. F. Experimental investigations regarding the aetiology of dengue fever. **Journal infectious Diseases**, v. 4. p. 440-475.

AZEREDO, E. L.; ZAGNE, S. M.; SANTIAGO, M. A.; GOUVEA, A. S.; SANTANA, A. A.; NEVES-SOUZA, P. C.; NOGUEIRA, R. M.; MIAGOSTOVICH, M. P.; KUBELKA, C. F. Characterisation of lymphocyte response and cytokine patterns in patients with dengue fever. **Immunobiology**, v. 204, n. 4, p. 494-507, 2001

BANDYOPADHYAY, S.; LUN, L. C. S.; KROEGER, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO Case classification for dengue haemorrhagic fever. **Tropical Medicine and International Health**, v. 2, n. 8, p.1238-1255, Aug. 2006.

BANCROFT, T. L. On the etiology of dengue fever. **Australas Medicine Gazet**, v. 25, p. 17-18, 1906.

BRAGA, I. M.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 16, n. 2, p.113-118, jun. 2007.

BRAVO, J.; GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Why dengue haemorrhagic fever in cuba? I. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, p. 816-820, 1987.

BRITO, C. A. A.; ALBUQUERQUE, M. F. M. P.; LUCENA-SILVA, N. Evidência de alterações de permeabilidade vascular na dengue: quando a dosagem de albumina sérica define o quadro? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 2, p. 220-223, mar/abr. 2007.

CABALLERO, M. E. V.; PORTUONDO, T. M. A.; SERRANO, H. P. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 53, p. 20-23, 2001.

CALISHER, C. H.; Persistent emergence of dengue. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, n. 5, p. 738-739, May 2000.

CÂMARA, F. P.; THEOPHILO, R. L. G.; DOS SANTOS, G. T.; PEREIRA, S. R. F. G.; P. CÂMARA, D. C.; DE MATOS, R. R. C. Regional and dynamics characteristics of dengue in Brazil: a retrospective study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 40, n. 2, p.192- 196, mar./abr. 2007.

CAMPAGNA, D. S.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SIQUEIRA, M. M.; CUNHA, R. V. Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 5, p. 354- 358, Sept./Oct. 2006.

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

CANTELAR DE FRANCISCO, N. Circulation de dengue em Cuba, 1978-1979. **Revisita Cubana de Medicinal Tropical**, v. 33, n. 1, p. 72-78, 1981.

CENTERS FOR CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epi Info 2008, version 3.5.1: programs for use by public health professionals. Atlanta: CDC, 2008.

CHANG, G. J. Molecular biology of dengue viruses. In: GUBLER, D. J; KUNO, G (Ed). **Dengue and dengue haemorrhagic fever**. Cambridge: CAB International, 1997.p. 175-1798.

CHATURVEDI, U. C.; ELBISHBISHI, E. A.; AGARWAL, R.; RAGHUPATHY, R.; NAGAR, R.; TANDON, R.; PACSA, A. S.; YOUNIS, O. I.; AZIZEH, F. Sequential production of cytokines by dengue virus-infected human peripheral blood leukocyte cultures. **Journal Medic Virology**, v. 59, n. 3, p. 335-340, Sept. 1999.

CHATURVEDI, U. C.; NAGAR, R.; SHRIVASTAVA, R. Dengue and dengue haemorrhagic fever: implications of host genetics. **FEMS Immunology Medicine Microbiology**, v. 47, n. 2, p 155-166, Feb. 2006.

CHEN, Y.; MAGUIRE, T.; HILEMAN, R. R.; FROMM, J. R.; ESKO, J. D.; LINHARDT, R. J.; MARKS, R. M. Dengue virus infectivity depends on envelope protein binding to target cell heparan sulfate. **Nature Medicine**, v. 3, p. 866- 871, Aug., 1997.

CLELAND. J. B; BRADLEY, B. MACDONALD, W. On the transmission of australian dengue by the mosquito *stegomyia fasciata*. **Medical journal Australia**, v.2, p. 179-200, Sept. 1916.

CORTIÑAS, M. G.; GONZÁLEZ, D. V.; CORDERO, J. C.; OLIVEIRAS, M. L. L. Dengue hemorrhagic: Estudio clinic de 200 patients. **Revisita Cubana de Medicina**, v. 38, n. 1, p. 13-18, 1999.

CUNHA, R. V. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Infecção pelos vírus dengue em áreas endêmicas do Brasil. Tese apresentada para obtenção grau de doutor em medicina. **Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 1997.

CUNHA, R. V.; NOGUEIRA, R. M. R. Dengue e dengue hemorrágica In: COURA, J. R. (Org.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guabanara Koogan, 2005. p. 1767- 1782.

DE LA C. SIERRA, B.; KOURI, G.; GUZMAN, M. G. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. **Archives of Virology**, v.152, n. 3, p. 533–542. 2007.

DEEN, J. L.; HARRIS, E.; WILLS, B.; BALMASEDA, A.; HAMMOND, S. N.; ROCHA, C.; DUNG, N. M.; HUNG, N. T.; HIEN, T. T.; FARRAR, J. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. **Lancet**, London, v. 368, n. 9530, p. 170-173, July 2006.

DE SOUZA, L. J.; NOGUEIRA, R. M. R.; SOARES, L. C.; SOARES, C. E. D.; RIBAS, B. F.; ALVES, F. P.; VIEIRA, F. R.; PESSANHA, F. E. B. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotraansferase levels. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.11, n. 4, p. 407-410, July 2007.

DÍAZ, S. V.; MARTÍNEZ, M. P.; SAENT-FÉLIX, F. G. Hepatitis reactive poor virus del dengue hemorrágico. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 53, n. 1, p. 28-31, nov. 2001.

FIGUEIREDO, L. T. M. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 2, p. 203-210, mar.abr. 2006.

FINLAY, C. El mosquito hipoteticamente considerado com agente da transmission de la fiebre amarilla. **Revista de la Asociación Médico-Farmacéutica de la Isla de Cuba**, p. 147-169, ago., 1981.

FUENTES, O.; LÓPEZ, R.; MARQUETTI, M.; LUGO, J. A presencia de aedes (gymnometopa) mediovittatus en cuba: nuevo factor que debe considerarse en la campaña nacional contra el dengue. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v.113, p. 218-222, 1992.

GAGNON, S. J.; MORI, M.; KURANE, I.; GREEN, S.; VAUGHN, D. W.; KALAYANAROOJ, S.; SUNTAYAKORN, S.; ENNIS, F. A.; ROTHMAN, A. L. Cytokine gene expression and protein production in peripheral blood mononuclear cells of children with acute dengue virus infections. **Journal Medical Virology**, v. 67, n. 1, p. 41-46, 2002.

GUBLER, D. J. The arboviruses: ecology and epidemiology. In.: **MONATH, T. P.** v. 2, Boca Raton, Florida (USA), 1988.

GUBLER, D. J. Dengue e dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In: **GUBLER, D. J. e CUNO, G. (Eds.) Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever.** New York: CAB International, p. 22, 1997.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G.; BRAVO, J. Is sequential infection a risk factor for DHF/DSS? Arthropod-borne information exchange, p.172-175, Colorado (USA), June, 1986.

HALSTEAD, S. B.; NIMMANNITYA, S.; COHEN, S. N. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 42, n. 5, p. 311-328, Apr. 1970.

HALSTEAD, S. B. Dengue haemorrhagic fever: a public health problem and a field for research. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 58, n. 1, p. 1-21, 1980.

HAMMON, W. M.; RUDNICK, A.; SATHER, G. E. Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of Philippines and Thailand. **Science**, Nova York, n.131, p.1102-1103, Apr. 1960.

HAYES, E. B.; GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 11, n. 4, p. 311-317, Apr. 1992.

HAWLEY, W. A. The biology of *Aedes albopictus*. **Journal of the American mosquito control association**, v. 1, p. 1-39, Dec. 1988.

HOFFMAN, W. H. La endemividad pandémica del dengue 1946. **Revista cubana de medicina tropical**, v. 6, n. 1, p. 11-15, 1946.

KING, C.; MARSHALL, J. S.; ALSHURAF, H.; ANDERSON, R. Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. **Journal of Virology**, v. 74, n. 15, p. 7146-7150, Aug. 2000.

KLIKS S. C.; NIMMANNITYA, S.; NISALAK, A.; BURKE, D. S. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 38, n. 2, p. 411-419, Mar. 1988.

KNIGHT, K. L.; STONE, A. A catalog of the mosquitoes of the world (Diptera: Culicidae). **Bulletin of the Entomological Society of America**, v. 17, p. 1-611, 1977.

KOURI, G.; GUZMAN, M. G.; BRAVO, J. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, p. 821-823, 1987.

KURANE, I.; NIMMANNITYA, S.; NISALAK, A.; ROTHMAN, A. L.; LIVINGSTON, P. G.; JANUS, J.; ENNIS, F. A. Human immune response to dengue viruses. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 21, n. 4, p. 658-662, Dec. 1990.

LEI, H. I.; YEH, T. M.; LIU, H. S.; LIN, Y. S.; CHEN, S. H.; LIU, C. C. Immunopathogenesis of dengue virus infection. **Journal Biomedicine Science**, v. 8, n. 5, p. 377-388, 2001.

LIN, C. F.; LEI, H. Y.; SHIAU, A. L.; LIU, H. S.; YEH, T. M.; CHEN, S. H.; LIU, C. C.; CHIU, S. C.; LIN, Y. S. Endothelial cells apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric. **The Journal of Immunology**, v. 169, n. 2, p. 657-664, July 2002.

LITTAUA, R.; KURANE, I.; ENNIS, F. A. Human IgG Fc receptor II mediates antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. **The Journal of Immunology**, v. 144, n. 8, p. 3183-3186, 1990.

LUM, L. C. S.; LAM, S. K.; GEORGE, R.; DEVI, S. Culminant hepatitis in dengue infection. **The Southeast Asian Journal Tropical Medicine and Public Health**, v. 24, n. 3, p. 467-471, 1993.

MACEDO, F. C.; NICOL, A. F.; COOPER, L. D.; YEARSLEY, M.; CORDOVIL PIRES, A. R.; NUOVO, G. J. Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using slightly sensitive immunohistochemistry. **Diagnostic Molecular Pathology**, Philadelphia, v. 15, n. 4, p. 223-228, Dec. 2000.

MACKERRAS, I. M. Transmission of dengue fever by *Aedes (Stegomyia) scutellaris* (Walk) in New Guinea. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 40, p. 295–312, 1946.

MARTINEZ, E.; KOURI, G.; GUZMAN, M. G.; PARADOA, M.; AYLLÓN, L. L. Race, chronic diseases and HLA antigens in DHF/DSS. *Arthropod-borne Virus Information Exchange*, p. 157-160, Colorado(USA), 1988.

MARTINEZ-TORRES, M. E. Dengue hemorrágico em crianças: **editorial Havana**, 1990.

MINAS GERAIS (Estado). Secretaria de Estado de Saude. Informe técnico. Belo horizonte:SES,1995 (v. 18,abr.)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Fundação Nacional da Saúde Programa Nacional de Controle da Dengue**. Brasília, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília, DF, 2005. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue diagnóstico e manejo clínico adulto e criança**. Brasília, DF, 2007 (3ª edição Série A. Normas e Manuais Técnicos).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE/SISTEMA DE VIGILANCIA EMSAUDE. Dengue no Brasil Informe epidemiológico semana 15, 2009. Disponível em www.saude.gov.br, acesso em 03/06/2009.

MIRANDA, L. E. C.; MIRANDA, S. J. C.; ROLLAND, M. Case report: spontaneous rupture of the spleen due to dengue fever. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 7, n. 6, p. 423-425, Dec. 2003.

MOTTA, W. T. Bioquímica clínica para laboratório: princípios e interpretações/ Walter, T. Motta- 4º Ed. Porto Alegre: Editora médica Missau: São Paulo. 2003, p. 117.

NGUYEN, T. L.; NGUYEN, T. H.; TIEU, N. T. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. **Research in Virology**, v. 148, n. 9, p. 273-277, 1997.

NIMMANNITYA, S.; THISYAKORN, U.; HEMSRICHART, Y. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 18, n. 3, p. 398-406, Sept. 1987.

NOBUCHI, H. The symptoms of a dengue-like illness recorded in a Chinese medical encyclopedia. **Kanpo Rinsho**, v. 26, p. 422–425, 1979.

NOGUEIRA, R. A.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. Isolation of dengue virus type 2 in Rio de Janeiro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 253, Apr./June. 1990.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; DE FILIPPIS, A. M. B.; PEREIRA, M. A. S.; SCHATZMAYR, H. G. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil 2001. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 7, p. 925-926, Oct. 2001.

OSANAI, C. H.; ROSA, A. P.; TANG, A. T.; AMARAL, RONALDO SANTOS D. O.; PASSOS, A. D.; TAUIL, P. L. Surto de dengue em boa Vista, Roraima. Nota prévia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 53-54, 1983.

PELÁEZ, O.; GUZMÁN, M. G.; KOURÍ, G.; PÉREZ, R.; SAN MARTÍN, J. L.; VÁZQUEZ, S.; ROSÁRIO, D.; MORA, R.; QUINTANA, I.; BISSET, J.; CANCIO, R.; MASA, A. M.; CASTRO, O.; GONZÁLEZ, D.; AVILA, C. L.; RODRIGUEZ, R.; ALVAREZ, M.; PELEGRINO, J. L.; BERNARDO, L.; PRADO, I. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 719-722, Apr. 2004.

PERICH, M. J.; DAVILA, G.; TURNER, A.; GARCIA, A.; NELSON, M. Behavior of resting *Aedes aegypti* (culicidae: diptera) and its relation to ultra-low volume adulticide efficacy in Panama City, Panama. **Journal of Medical Entomology**, v. 37, p. 541-546, July 2000.

PONS, P. **Tratado de Patología y Clínica Médica**. 2. ed. Barcelona: Salvat, v. 4, p. 647-650, 1960.

PRAMULJO, H. S.; HARUN, S. R. Ultrasound findings in dengue haemorrhagic fever. **Pediatric Radiology**, v. 21, n. 2, p. 100–102, Feb. 1991.

PUTNAK, R.; KANESA-THASAN, N.; INNIS, B. L. A putative cellular receptor for dengue viruses. **Nature medicine**, v. 3, p. 828-829, Aug. 1997.

RAI, K. S. *Aedes Albopictus* in the Americas. **Annual Review of Entomology**, v. 36, p. 459-484, Jan. 1991.

RIGAU-PEREZ, J. G. Manifestações clínicas del dengue hemorrágico em Porto Rico, 1990-1991. **Revista Pan-americana de Salud Pública**, v. 1, n. 1, p. 435-443, 1997.

ROSEN, L.; KHIN, M. M.; TIN, U. Recovery of virus from the liver of children with fatal dengue: reflections on the pathogenesis of the disease and its possible analogy with that of yellow fever. **Research Virology**, v. 140, n. 4, p. 351- 360, Jul- Aug, 1989.

ROSEN, L.; ROZEBOOM, L. E.; SWEET, B. H.; SABIN, A. B. The transmission of dengue by *Aedes Polynesiensis*. [The American Society of Tropical Medicine and Hygiene](#), v. 3, p. 878-882, 1954.

SABIN, A. B. Research on dengue during word war II. [The American Society of Tropical Medicine and Hygiene](#), New York, v.1, p.30-50, Jan. 1952.

SCHATZMAYR, H. G. Dengue situation in Brazil by year 2000. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 95, supl. 1, p. 179-181, Sept. 2000.

SENEVIRATNE, S. L.; MALVIGE, G. N.; SILVA, H. J. Pathogenesis of liver involvement during dengue Viral infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 7, p. 608-614, July 2006.

SETIAWAN, M. W.; SAMSI, T. K.; WULUR, H.; SUGIANTO, D.; POOL, T. N. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. **Pediatric Radiology**, v. 28, p. 1-4, Jan. 1998.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 83, supl. 2, p. s22-s35, May 2007.

SIQUEIRA JR, J. B.; MARTELLI, C. M. T.; COELHO, G. E.; SIMPLÍCIO, A. C. ROCHA.; HATCH, D. L. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 11, n. 1, p. 48-53, Jan. 2005.

SILVA Jr, J. B.; SIQUEIRA Jr, J. B.; COELHO, G. E.; VILHARINHOS, P. T.; PIMENTA Jr, F. G. Dengue in Brazil: correm situation and control activities. **Epidemiological Bulletin**, v. 23, n.1. p. 3-6, Mar. 2002.

SHOTT, S. **Statistics for health professionals**. London: W.B. Saunders Company, 1990.

SILER, J. F.; HITCHENS, A. P. Results obtained in the transmission of dengue fever. **Journal of the American Medical Association**, v. 84, n. 16, p. 1163-1172, 1925.

SOUZA, L. J.; ALVES, J. G.; NOGUEIRA, R. M. R.; NETO, C. G.; BASTOS, D. A.; SIQUEIRA, E. W. DA S.; SOUTO FILHO, J. T. D.; CEZÁRIO, T. de ABREU.; SOARES, C. E.; CARNEIRO, R. da COSTA. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 2, p. 156-163, Apr. 2004.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do dengue no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 867-871, mai./jun. 2002.

TEIXEIRA, M. A.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p. 5-33, dez. 1999.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N, BARRETO, M. L.; BARRETO, F. R. Epidemiologia do dengue em Salvador-Bahia, 1995-1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 3, p. 269-274, maio/jun. 2001.

THAVARA, U.; TAWATSIN, A.; CHANSANG, C.; KONG-NGAMSUK, W.; PAOSRIWONG, S.; BOON-LONG, J.; RONGSRIYAM, Y.; KOMALAMISRA, N. Larval occurrence, ovipositor behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Sami Island, Thailand. **Journal Vector Ecology**, v. 26, n. 2, p. 172-180, 2001.

UEHARA, P. M.; CUNHA, R. V.; PEREIRA G. R. L.; OLIVEIRA P. A. Liver involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 6, p. 544-547, Nov./Dec. 2006.

VABO, K. A.; TORRES NETO, G.; SANTOS, A. A. S. M. D.; VABO, T. P.; SANTOS, M. L. O.; MARCHIORI, E. Achados ultra-sonográficos abdominais em pacientes com dengue. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 159-162, set. 2003.

VEZZANI, D.; SCHWEIGMANN, N. Suitability of containers from different sources as breeding sites of *Aedes aegypti* (L) in a cemetery of Buenos Aires City, Argentina. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 6, p. 789-792, Sept. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **La implementación del Dengue Net en las Américas: Informe de una reunión de OMS/OPS/CDC**, 2002. Disponível em:

<<http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/whocdscsrgar20038sp.pdf>>.
Acesso em: 28 fev. 2008.

ZAGNE, S. M. O.; ALVES, V. G.; NOGUEIRA, R. M.; MIAGOSTOVICH, M. P.; LAMPE, E.; TAVARES, W. Dengue haemorrhagic fever in the state of Rio de Janeiro, Brazil: a stud of 56 confirme cases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 6, p. 677-679, Nov.Dec. 1994.

APÊNDICES

APÊNDICE A (continuação)

Internação 1: sim

2: não

9: ignorado

Até 12 h		12 a 24h		24 a 36 h		36 a 48 h		48 a 72 h		> 72 h	
----------	--	----------	--	-----------	--	-----------	--	-----------	--	--------	--

Sorologia.: data ---/---/----

exame: -----

resultado:-----

Óbito () 1: sim

2: não

9: ignorado

Alterações bioquímicas.

Exames laboratoriais											
DATA											
AST											
ALT											
GGT											
F.A											
PNT											
ALB											

Valores de referência bioquímicos :

-AST > 37 U/I

- ALB < 3,4 U/I

-GGT>182 U/I

-ALT > 65 U/I

- PT < 6,4 U/I

-FA > 136 U/I

U/I: unidades internacionais

APÊNDICE B – CRITÉRIOS CLÍNICOS DA OMS 2005

DENGUE CLÁSSICO

- a) febre
- b) mialgia
- c) prostração
- d) dor articular
- e) dor retroorbitária
- f) sem sinais de sangramento
- g) com plaquetas maior que 100 mil/mm³.

DENGUE HEMORRÁGICO

- a) febre
- b) mialgia
- c) prostração
- d) dor articular
- e) dor retroorbitária
- f) com sinais de sangramento (espontâneo, prova do laço).
- g) plaquetas menores que 100 mil/mm³.
- h) hemoconcentração (ht > 38% em crianças, ht > 40% em mulheres, ht > 45% em homens; ou aumento superior a 20% de ht basal).

*ht: hematócrito

**APÊNDICE C – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Ao Comitê de Ética e Pesquisa,

Solicito autorização dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,
visto que esta pesquisa configura-se como um estudo de dados secundários.

Delso do Nascimento
Infectologia NHU CRM-MS 4732

APÊNDICE D – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS

Para: Responsável pelo Hospital Dia “Prof.^a Esterina Corsini”

De: Delso do Nascimento

Solicito autorização para pesquisa de prontuários dos pacientes atendidos no Hospital Dia “Prof.^a Esterina Corsini” no período de Janeiro a Maio de 2007 com quadro clínico de dengue (CID10 - A90/A90.1). A finalidade da pesquisa é a coleta de dados para realização da dissertação de mestrado em Doenças Infecciosas desta instituição cujo título é “MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS DECORRENTES DA HEPATOPATIA, EM PACIENTES COM DENGUE”.

Delso do nascimento

Infectologia NHU CRM MS 4732

Autorizo