



Cláudia da Matta Coelho

# ***Revisão sistemática sobre Febre Hemorrágica do Dengue***

Trabalho realizado sob orientação de:

Prof. Doutor José Gabriel Saraiva da Cunha

Estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina da

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rua Casal de Matos 596, Fornos, Sta. Maria da Feira

[claudiadmcoelho@gmail.com](mailto:claudiadmcoelho@gmail.com)

*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para  
cumprimento dos requisitos necessários para obtenção do  
grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica do  
Prof. Doutor José Gabriel Saraiva da Cunha*

# Índice

|   |    |
|---|----|
| Índice.....                                     | 1  |
| Listagem de abreviaturas.....                   | 2  |
| Sumário .....                                   | 3  |
| Abstract .....                                  | 4  |
| Introdução.....                                 | 6  |
| Definição .....                                 | 6  |
| Epidemiologia.....                              | 9  |
| Mecanismos de Patogénese .....                  | 11 |
| Fatores preditivos de severidade do dengue..... | 15 |
| Manifestações Clínicas.....                     | 20 |
| Diagnóstico Diferencial .....                   | 23 |
| Diagnóstico.....                                | 25 |
| Tratamento.....                                 | 28 |
| Dengue no viajante .....                        | 34 |
| O futuro .....                                  | 36 |
| Agradecimentos .....                            | 38 |
| Bibliografia.....                               | 39 |

## **Listagem de abreviaturas**

APPT – Tempo de tromboplastina parcial ativada

ARN – Ácido Ribonucleico

DC-SIGN – “Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule – 3 – grabbing non-integrin”

DENV – Dengue vírus

FHD – Febre hemorrágica do dengue

FVW – Fator de von Willebrand

HA - ácido hialurônico

OMS – Organização Mundial de Saúde

ON - óxido nítrico

RT – PCR – “Reverse transcriptase polymerase chain reaction”

VDA – Virulência dependente de anticorpo

## **Sumário**

Introdução – O dengue assume-se como uma das doenças infecciosas reemergentes do século XXI. As regiões onde o dengue é endêmico têm-se expandido e as formas de doença severa, como a febre hemorrágica do dengue, são mais frequentes. Na Europa, o advento das viagens provocou um aumento do número de viajantes com febre causada por dengue no regresso ao país de origem.

Objetivos – O trabalho debruçou-se sobre as atuais alterações na definição da entidade clínica referente à doença severa do dengue, febre hemorrágica do dengue, a sua epidemiologia e o mecanismo de patogénese de doença. Clinicamente, importou esclarecer as principais manifestações clínicas, as diferentes formas de realizar o diagnóstico, com que outras patologias pode ser feito o diagnóstico diferencial, o tratamento da doença e que desenvolvimentos se podem esperar, particularmente na abordagem terapêutica.

Desenvolvimento - Na febre hemorrágica do dengue houveram diversas questões que suscitaram controvérsia na comunidade científica internacional, nomeadamente quanto aos critérios de classificação da doença, aos possíveis mecanismos de patogénese e qual deve ser o tratamento preconizado. A definição em uso foi considerada como não sendo a adequada, estando a aguardar validação uma nova definição. O mecanismo de patogénese permanece ainda em parte por esclarecer. Os mecanismos de imunopatogenese, dependente de anticorpos, foram aceites como uma possível teoria explicativa da doença. Clinicamente, a hipovolémia resultante do extravasamento

plasmático foi conotada como a característica cardinal da doença. O correto diagnóstico deve ter em conta outras patologias febris. O tratamento base é a fluidoterapia: soros cristaloides ou coloides.

Conclusões – Dada a massificação do turismo, os profissionais de saúde dos países não-endêmicos poderão ser confrontados com doentes com infeções por dengue. Pela atual ausência de vacina profilática e de terapêutica específica, é essencial uma definição clínica e laboratorial clara que auxilie os profissionais de saúde a detetar e providenciar tratamento adequado em tempo útil. De forma a inverter a tendência epidemiológica da doença conclui-se que é necessário sensibilizar a população e os viajantes para regiões endêmicas, bem como formar os profissionais de saúde.

Palavras – chave : febre hemorrágica do dengue; extravasamento plasmático; viajantes; endemia.

## **Abstract**

Introduction - Dengue is one of the reemerging infectious diseases of the twenty-first century. The regions where dengue is endemic have expanded and severe forms of disease such as dengue hemorrhagic fever are more frequent. In Europe, the advent of travel caused an increase in the number of travellers with fever caused by dengue returning to the country of origin.

Objectives - The study focused on the current changes in the definition of the clinical entity related to the severe dengue disease, dengue hemorrhagic fever, its epidemiology and pathogenesis mechanisms of disease. Clinically, it is important to clarify the main clinical manifestations, different ways to perform the diagnosis, which other diseases

may be taken in account for the differential diagnosis, treatment of the disease and what developments can be expected, particularly in the therapeutic approach.

Development - In dengue hemorrhagic fever, there were several issues that have raised controversy in the international scientific community, particularly as regards to the criteria for classification of the disease, the possible mechanisms of pathogenesis and what should be the recommended treatment. The definition in use was considered as not being adequate, waiting a validation of a new definition. The pathogenesis mechanism remains still partly unclear. The immunopathogenesis, antibody dependent enhancement, were accepted as a possible explanatory theory of the disease. Clinically, the hypovolaemia resulting from plasma leakage was denoted as the cardinal feature of the disease. The correct diagnosis should take into account other febrile diseases. The treatment is based on the fluid: serum crystalloid or colloid.

Conclusions - Given the mass tourism, health professionals from non-endemic countries may be confronted with patients with dengue infections. As there is no preventive vaccine at the moment and specific therapy, it is essential to define a clear clinical and laboratory definition to assist health professionals to detect and provide appropriate treatment in time. In order to reverse disease epidemiology, it comes to the conclusion that it is necessary to alert the population and travelers to endemic areas, and train health professionals.



## Introdução

Atualmente, o dengue é a infecção viral mais importante transmitida por um vetor artrópode, considerando a morbidade e mortalidade que acarreta <sup>[1]</sup>. O dengue é uma doença febril aguda causada por um dos quatro serótipos do vírus do dengue, DENV 1-4, um arbovírus da família *Flaviviridae* <sup>[2]</sup>. A infecção por um determinado serótipo confere imunidade permanente para o mesmo serótipo, mas apenas proteção temporária e parcial contra os outros três <sup>[3]</sup>. O vetor responsável pela transmissão é o mosquito *Aedes Aegypti*, e a infecção é sustentada pelo ciclo urbano mosquito-humano-mosquito <sup>[2]</sup>. O dengue ocorre principalmente em meio urbano, onde os mosquitos se encontram em recipientes de água fresca <sup>[4]</sup>. O espectro de manifestações da doença é amplo: dengue assintomático, febre do dengue e doença severa, esta potencialmente fatal. As formas de apresentação da doença severa são a febre hemorrágica do dengue (FHD) e a síndrome do choque do dengue. Durante o último meio século, o reconhecimento de casos mais graves de dengue tem aumentado de forma consistente <sup>[5]</sup>.

## Definição

Na definição de FHD, segundo a OMS, os quatro critérios seguintes têm de estar presentes: 1) febre ou história de febre com duração de dois a sete dias; 2) tendências hemorrágicas evidentes (teste torniquete positivo, hemorragia da mucosa, hemorragia do trato gastrointestinal, hemateses ou melenas); 3) trombocitopenia ( $< 100.000/ \text{mm}^3$ ); e 4) evidência de extravasamento de plasma dado o aumento da permeabilidade vascular, manifestado por pelo menos um dos seguintes aspectos - aumento do hematócrito em 20% acima da média verificada no mesmo sexo, idade e população e/ou decréscimo do hematócrito em 20% após reposição de volume, ou sinais de extravasamento plasmático (derrame pleural, ascite e hipoproteinémia)<sup>[6]</sup>(tabela 1).

A FHD pode ser subdividida em quatro categorias de severidade. O grau I relaciona-se com sintomas inespecíficos de febre em que a única manifestação hemorrágica é o teste do torniquete positivo. O grau II além das manifestações patentes no grau I apresenta hemorragias espontâneas, como epistáxis. Os grau III e IV, correspondentes à síndrome do choque do dengue, caracterizam-se por falência circulatória e choque hipovolêmico<sup>[7]</sup>. O último critério - evidência de extravasamento de plasma - é o critério diferenciador entre febre do dengue e FHD, visto que tanto a febre como a trombocitopenia ou as hemorragias estão frequentemente presentes na febre do dengue<sup>[8]</sup>. A ausência de meios laboratoriais capazes de afirmar a FHD segundo estes critérios e, ou, doentes com manifestações clínicas severas, como encefalopatia, patologia hepática, cardíaca, ocular e outras, mas que no entanto não cumprem todos os critérios da OMS, questionam esta classificação<sup>[8]</sup>. Assim, a definição apresentada é controversa por tornar difícil a classificação da doença quando não estão presentes os quatro critérios diagnósticos e por excluir formas de doença severas, possivelmente fatais, resultando num subestimar da doença<sup>[9]</sup>. Novas normas publicadas em 2009 pela OMS subdividem o dengue em severo e não severo<sup>[6]</sup> (Tabela 2). A forma severa do dengue apresenta extravasamento plasmático, hemorragia grave e falência orgânica. A doença não severa apresenta-se com ou sem sinais de alarme que consistem em: dor abdominal, vômitos persistentes, acumulação de fluídos, hemorragia das mucosas, prostração ou agitação, hepatomegália e aumento do hematócrito com diminuição das plaquetas. A classificação revista está a ser aplicada em 18 países e aguarda validação. Estas normas pretendem auxiliar a elaboração de orientações nacionais ou regionais e têm o intuito de permanecer em vigor, com as devidas atualizações, até 2014<sup>[6]</sup>. Segundo um estudo publicado recentemente, a definição revista da OMS para doença severa aparenta uma maior sensibilidade e especificidade na identificação de casos que requerem cuidados de saúde

<sup>[10]</sup>. A sensibilidade da nova classificação para casos severos de dengue é muito superior: 92.1% comparativamente a 39.0%. Quanto à especificidade, apesar de superior na nova classificação, a diferença não é muito marcada: 78,5% e 75,5%<sup>[10]</sup>. O estudo concluiu que a doença severa, segundo a nova classificação, não tem associação com o serótipo DENV-2 enquanto que esta associação está patente na definição tradicional. Assim, sugere-se que a classificação tradicional apresente um maior valor epidemiológico<sup>[10]</sup>.

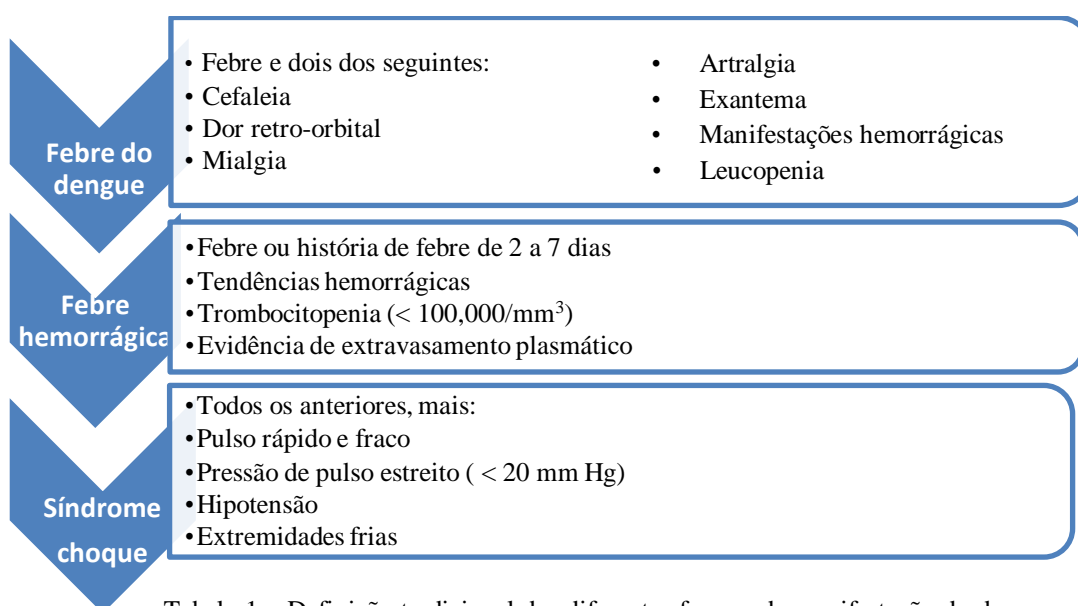


Tabela 1 – Definição tradicional das diferentes formas de manifestação do dengue: febre do dengue, febre hemorrágica do dengue e síndrome choque, segundo a OMS. Algumas limitações foram apresentadas a esta definição.

#### Febre do dengue

- Doença febril aguda e dois dos seguintes critérios:
  - Náuseas, vômitos
  - Exantema
  - Algias
  - Teste torniquete positivo
  - Leucopenia
  - Qualquer sinal de alarme

#### Doença severa

- Extravasamento plasmático grave
- Hemorragia grave
- Envolvimento orgânico grave
  - TGO e/ou TGP  $\gg 1000$
  - Alteração da consciência
  - Envolvimento multiorgânico

#### Sinais de alarme

- Dor abdominal
- Vômitos persistentes
- Acumulação de líquidos
- Hemorragia das mucosas
- Prostração, agitação
- Hepatomegalia  $> 2 \text{ cm}$
- Aumento do HTC e decréscimo na contagem plaquetária

Tabela 2- Nova proposta de definição do dengue em doença não severa e severa redigida pela OMS em 2008.

## Epidemiologia

O dengue está entre as doenças infecciosas reemergentes mais importantes com um número estimado de 50 a 100 milhões de casos anuais, 250 mil a 500 mil casos de FHD, e uma mortalidade superior a 15 mil indivíduos por ano<sup>[11]</sup>. Aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas (mais de 40% da população mundial) estão em risco por habitarem regiões endêmicas<sup>[2]</sup> (Figura1). Os países endêmicos são cerca de 100, contemplando zonas nas Américas, Sudoeste Asiático, Pacífico Ocidental e Este do Mediterrâneo<sup>[1]</sup>. Em algumas destas regiões é possível encontrar taxas de seropositividade na população na ordem dos 50%<sup>[8]</sup>.

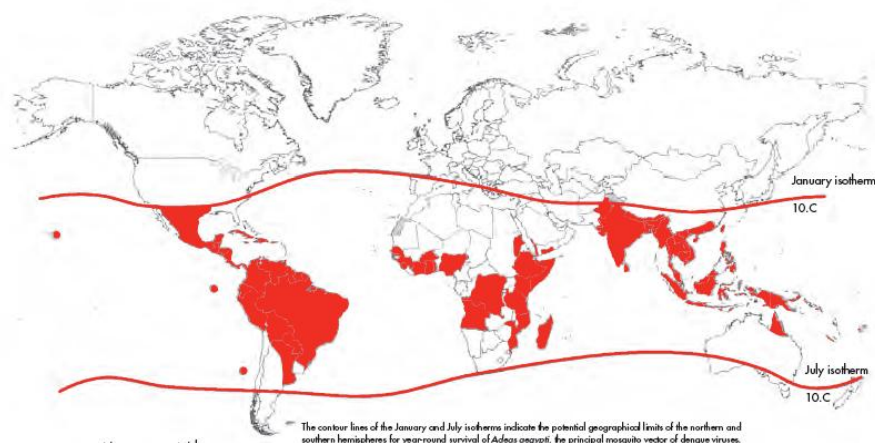


Figura 1 – Mapa com os países ou regiões considerados em risco para o dengue, assinalados a vermelho, a novembro de 2008. As linhas longitudinais indicam os potenciais limites geográficos de sobrevivência do mosquito *Aedes aegypti*. Retirado de [6].

Dadas as mudanças climáticas, outros países, como a Austrália, poderão brevemente ser considerados endêmicos<sup>[1]</sup>. Recentes surtos no Brasil - em 2002 e 2008 - e na Bolívia em 2010 alertaram para o potencial de alastramento nas Américas<sup>[12]</sup>. De momento, o padrão da doença que se observa nas Américas é similar ao do Sudoeste Asiático nas décadas de 1950 e 1960<sup>[1]</sup>. Na Europa, a última epidemia ocorreu na região do Mediterrâneo, em 1927, associado ao vetor *Aedes albopictus* com altos valores de

mortalidade <sup>[13]</sup>. Logo é importante estar alerta para o alastramento do dengue quando casos de doença são importados para locais onde o vetor de transmissão está presente <sup>[13]</sup>. Recentemente, em setembro de 2010, dois casos de febre do dengue autóctone foram pela primeira vez diagnosticados em França<sup>[13]</sup>. Os primeiros surtos de dengue foram relatados no século XVIII, no entanto, descrições da forma severa de dengue só surgiram nos últimos 50 anos e têm aumentado, em conjunto com a febre do dengue<sup>[8]</sup> (Figura 2).

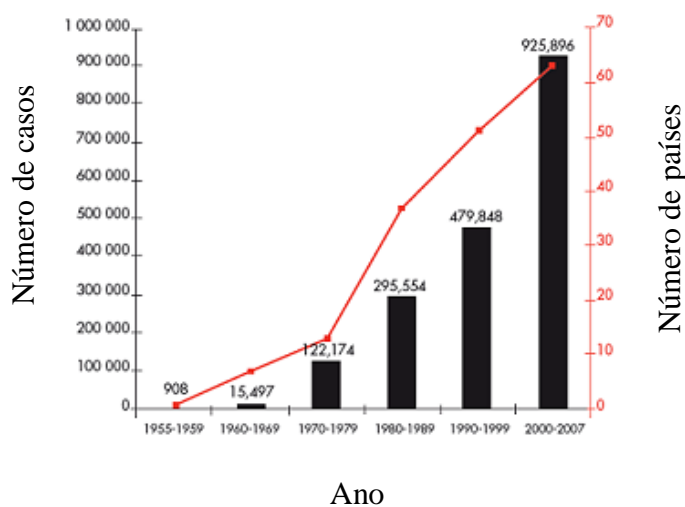


Figura 2 – Aumento do número de casos e de países onde o dengue foi reportado ao longo dos anos. Retirado de [6].

A FHD foi pela primeira vez descrita no Sudoeste Asiático e gerou alguma confusão, sendo inicialmente percebida como uma doença nova<sup>[8]</sup>. Em 1980, foi reportada também na Índia, nas Caraíbas e na América do Sul <sup>[8]</sup>. A FHD ocorre principalmente no continente Asiático e Americano<sup>[14]</sup>. A taxa de mortalidade da FHD é de aproximadamente 5%, predominantemente em crianças menores de 15 anos<sup>[15]</sup>. A transmissão do dengue segue dois padrões gerais, epidémica e hiperendémica. Estes não são exclusivos e têm implicações distintas na população local e nos viajantes. O padrão hiperendémico corresponde à co-circulação de múltiplos serótipos, causando epidemias periódicas, apresentando-se este padrão como um dos fatores *major* na ocorrência de FHD<sup>[9]</sup>. Nas epidemias, a frequência de FHD, apresenta-se usualmente baixa, com algumas exceções significativas<sup>[16]</sup>. Considera-se que os fatores contribuintes para a

reemergência do dengue e FHD prendem-se com fenómenos sociológicos: crescimento populacional acelerado, urbanização pobremente planeada associada a sobrepopulação, más condições sanitárias, mobilidade facilitada dos vetores e indivíduos suscetíveis e, falta de eficiência no controlo dos mosquitos<sup>[17]</sup>. Os estudos predizem que os fatores climáticos, nomeadamente o aquecimento global, irá expandir a localização geográfica dos vetores responsáveis pela transmissão do vírus<sup>[17]</sup>. Apesar da baixa taxa de mortalidade do dengue<sup>[8]</sup>, os efeitos socioeconómicos da doença são enormes, visto que tende a ocorrer em surtos explosivos epidémicos que paralisam comunidades inteiras<sup>[5]</sup>. Globalmente, o número estimado de DALYS em 2001 foi de 528<sup>[6]</sup>. Muitos casos de dengue não são reportados, apesar da notificação obrigatória na maioria dos países endémicos<sup>[18]</sup>. Por outro lado, muitos casos de dengue não são corretamente diagnosticados, dificultando a obtenção de números fiáveis da doença.

## **Mecanismos de Patogénese**

Os aspetos moleculares da resposta imune à infeção por vírus do dengue bem como a sua patogénese, permanecem ainda em parte por explicar. Está por esclarecer a função do sistema imune inato na doença severa do dengue, as fontes de virémia do dengue e a diferenciação entre os fatores que causam e os que, por sua vez, são consequência da doença severa<sup>[12]</sup>. Esta limitação deve-se, em grande medida, à ausência de modelos animais que desenvolvam sintomatologia clínica<sup>[11]</sup>.

### Mosquito

O mosquito responsável pela transmissão da doença, *Aedes aegypti*, apresenta múltiplos contactos com hospedeiros e inúmeras oportunidades de alimentação durante cada ciclo gonotrófico, não alterando a sua capacidade de transmissão do vírus<sup>[12]</sup>. Sugere-se que a

fêmea, responsável pela infecção, esteja sempre no mesmo local. Assim, são as pessoas e não os mosquitos os responsáveis pelo alastramento da doença <sup>[6]</sup>. Mais recentemente relata-se a importância do vetor *Aedes albopictus*, presente numa maior zona geográfica, mais adaptado aos climas temperados, no entanto, apresentando menor eficiência na transmissão do vírus<sup>[4]</sup>. O mosquito poderá injetar o vírus de forma subcutânea ou intravenosa. A forma intravenosa é tida como a mais frequente<sup>[12]</sup>. A maior parte do vírus, na transmissão intravenosa, é eliminada por componentes imunes no sangue, sendo que uma pequena percentagem poderá encontrar uma linhagem celular, infetá-la e potencialmente replicar e expandir a carga viral<sup>[12]</sup>. Assim, aquando da transmissão do vírus pelo mosquito, os níveis circulantes das linhas celulares que permitem a replicação do vírus poderão ter um papel crítico para a disseminação e severidade no desenvolvimento do dengue. Na injeção subcutânea do vírus, as células dendríticas e de Langerhans são a linhagem celular primária. Sendo estas células possivelmente responsáveis pela amplificação do vírus, observar-se-ia uma maior incidência de doença severa<sup>[12]</sup>. No entanto, em regiões endémicas a incidência de doença severa é de apenas 1 a 3%<sup>[8]</sup>. Assim, sugere-se que estas células apresentadoras de antígeno sejam particularmente importantes na indução de defesa do hospedeiro em vez da amplificação do vírus. Como estas células são a primeira linha de defesa do organismo, tal poderá explicar como a maioria dos casos de dengue são assintomáticos<sup>[12]</sup>. As variações no genótipo do promotor CD209 do DC-SIGN, conhecido como um dos mais importantes recetores do vírus do dengue nas células dendríticas, poderão interferir na gravidade da doença<sup>[19]</sup>. Estudos comprovam que as formas de transmissão subcutânea e intravenosa não são mutuamente exclusivas<sup>[12]</sup>. A transmissão entre mosquitos e primatas não humanos foi demonstrada na Ásia e em África, no entanto, sem evidência de possível relevância para a transmissão humana<sup>[20]</sup>.

### Interação entre a resposta imune do hospedeiro e células endoteliais

Os monócitos, macrófagos e células dendríticas são as células alvo do DENV<sup>[21]</sup>. A infecção destas células resulta na produção de citocinas e na ativação do complemento que poderão afetar a função das células endoteliais, de forma direta ou indireta<sup>[21]</sup>. *In vitro*, o DENV poderá claramente infetar linhagens celulares endoteliais, no entanto, há ausência de evidência de infecção endotelial *in vivo*<sup>[21]</sup>. Outro estudo comprovou edema das células endoteliais, mas sem evidência de apoptose ou vasculite<sup>[21]</sup>. Os estudos realizados em autopsias, a limitação de tecidos analisados e o tempo da coleção da amostra, normalmente após o pico de virémia, têm dificultado as conclusões sobre a infecção de células endoteliais por DENV<sup>[21]</sup>. Assim, estamos perante uma interação complexa entre o DENV, resposta imune do hospedeiro e células endoteliais que poderá mediar o aumento da permeabilidade capilar<sup>[6]</sup>.

### Extravasamento plasmático

O extravasamento plasmático, dado um aumento da permeabilidade capilar, é um dos sintomas cardinais da FHD. O aumento da permeabilidade capilar é transitório, de rápida resolução e sem lesão residual<sup>[21]</sup>.

### Componentes virais do DENV

O genoma do DENV codifica dez produtos de gene distintos: proteínas estruturais C (cápside), prM (matrix), E (envelope) e proteínas não-estruturais, NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5<sup>[21]</sup>. A proteína E interage com os recetores celulares promovendo a adesão viral. A sequência dos aminoácidos das proteínas E determina a atividade de neutralização dos anticorpos que classifica o DENV nos quatro serótipos.



Em acréscimo às suas funções na replicação viral, algumas proteínas não estruturais também induzem modificações no sistema imune do hospedeiro. A NS2A, NS2B e NS4B demonstraram interferência na via de sinalização pelo IFN tipo 1 <sup>[21]</sup>. A NS1 é a única proteína não estrutural com uma forma solúvel que pode ser detetada na circulação, nomeadamente na FHD. A NS1 pode ativar o complemento e causar extravasamento plasmático<sup>[21]</sup>. Os anticorpos contra NS1 ligam-se às células do hospedeiro, como as células endoteliais e as plaquetas. Os anticorpos que se ligam às células endoteliais levam à apoptose celular, por outro lado, a ligação às plaquetas conduz à ativação das mesmas<sup>[21]</sup>. Um aumento de NS1 solúvel no plasma correlaciona-se com os valores da virémia e com a severidade da doença, nomeadamente se os valores são superiores a 600 ng/mL nas primeiras 72 horas de manifestação de doença <sup>[22]</sup>.

#### VDA – Virulência dependente de anticorpo

Há evidência de que a virulência dependente de anticorpo (VDA) não só causa FHD como também piora o espectro de febre do dengue<sup>[23]</sup>. No entanto, esta hipótese explicativa da FHD não é consensual<sup>[9]</sup>. Há estudos que comprovam o aparecimento da doença durante a infeção primária. Como exemplo, uma epidemia de DENV-2 numa ilha remota do Pacífico Sul sem evidência de transmissão de vírus durante, pelo menos, 25 anos, em que houve casos fatais em menores de 15 anos com a certeza de que seriam infeções primárias<sup>[9]</sup>. As mesmas observações foram feitas numa epidemia de DENV-1 nas ilhas Fiji em 1975, em Bangkok e, num estudo retrospectivo da epidemia na Grécia em 1927-1928 <sup>[9]</sup>. Estas séries sugerem que diferenças na virulência intrínseca do vírus são também importantes<sup>[11]</sup>. O VDA refere-se ao fenómeno em que anticorpos contra o vírus do dengue, não inibitórios e não serótipo-específicos, do tipo IgG, formam complexos com o DEN-V. O VDA ocorre durante a infeção secundária por um serótipo

heterólogo da infecção primária<sup>[22]</sup>. Os complexos são reconhecidos pelos recetores Fc, principalmente dos monócitos e macrófagos permitindo a mais fácil replicação do vírus<sup>[16]</sup>. O aumento da replicação viral leva a uma produção excessiva de citocinas e ativação do complemento que eventualmente resulta em dano endotelial e consumo de fatores de coagulação, com conseqüente extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas<sup>[16]</sup>. O VDA tem sido observado *in vitro* para uma série de famílias virais, com potencial patogénico em humanos. *In vivo*, VDA tem sido mais proeminente em infecções por vírus sincicial respiratório e no dengue<sup>[23]</sup>.

## **Fatores preditivos de severidade do dengue**

### Virulência e sequência da infecção

A FHD pode ocorrer durante a infecção com qualquer um dos quatro serótipos, no entanto, estudos prospetivos têm sugerido que o risco é maior com o DENV-2<sup>[10]</sup>. A presença de ascite e derrame pleural é mais frequente com este serótipo<sup>[24]</sup>. A infecção por qualquer sequência de serótipos poderá resultar em FHD, exceto DENV-4 seguido de DENV-1 e DENV-3<sup>[23]</sup>. Estudos filogenéticos de diferentes amostras de DENV têm concluído que há uma associação entre genótipos específicos, em cada um dos serótipos, e apresentação de doença severa<sup>[16]</sup>. Sugere-se que os genótipos possam diferir na forma de replicação ocorrida nos monócitos<sup>[25]</sup>. Os subtipos de genótipos americanos de DENV-2 e DENV-3 são menos virulentos do que os respetivos genótipos asiáticos<sup>[16]</sup>. Supõe-se que o DENV-2 da estirpe do genótipo americano apresente reduzida patogenicidade dada a menor capacidade de replicar no mosquito *Aedes aegypti*, sendo como tal menos transmissível<sup>[22]</sup>. O genoma de ARN do vírus é suscetível à ocorrência de mutações dada a ausência de capacidade de correção dos erros de codificação da

ARN polimerase ARN-dependente, o que poderá originar estirpes mais virulentas<sup>[16]</sup>. Análises epidemiológicas sugerem que genótipos e subtipos com grande potencial epidémico estão a substituir os que apresentam baixo impacto epidemiológico<sup>[16]</sup>. Os surtos de FHD têm surgido na sequência da introdução de uma nova estirpe ou um novo serótipo de DENV numa determinada área <sup>[21]</sup>.

### Reação imune do hospedeiro

A patogénese da FHD tem sido atribuída à virulência e exacerbação da resposta imune do hospedeiro, ambos determinantes da severidade do dengue<sup>[19]</sup>. O risco de doença severa é maior durante uma infeção secundária com um serótipo viral heterólogo da infeção prévia, comparativamente a uma infeção primária. No entanto, o risco de FHD para terceiras e quartas infeções aparenta ser baixo <sup>[23]</sup>. Constata-se que quanto maior o intervalo entre infeções, maior o risco de FHD <sup>[23]</sup>. Alguns estudos sugerem que a FHD entre crianças esteja associada à infeção secundária, mas o mesmo não se verifica nos adultos <sup>[8]</sup>. Estudos comparativos entre infeções primárias e secundárias são difíceis de efetuar em países endémicos, pela raridade das infeções primárias, exceto nas crianças <sup>[8]</sup>. Quanto às células NK, alguns estudos demonstram a sua elevação no dengue, em particular, na FHD em idade pediátrica<sup>[22]</sup>. As células infetadas com DEN-V são produtoras de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e outras<sup>[21]</sup>. Estes mediadores aumentados bem como os seus recetores têm sido documentados na FHD<sup>[22]</sup>. Estudos comparando a magnitude da resposta das células T durante e após a infeção têm demonstrado ativação mais intensa em doentes com FHD<sup>[21]</sup>.

## Genética

Os fatores genéticos são importantes como mostram estudos realizados nas populações do Sudoeste Asiático em que alelos HLA classe I influenciam a severidade do dengue em indivíduos previamente infectados com outro serótipo<sup>[26]</sup>. A população afro-americana é menos suscetível dada a presença de um gene de resistência<sup>[26]</sup>. Assim, a raça negra apresenta menor risco de FHD comparativamente à raça caucasiana<sup>[22]</sup>. Na infecção secundária, indivíduos com o tipo sanguíneo AB têm maior risco de FHD grau III do que grau I ou II<sup>[22]</sup>.

## Idade

O risco de FHD parece decrescer com a idade<sup>[27]</sup>. A FHD é uma causa major de morbidade entre crianças menores que quinze anos<sup>[7]</sup>. Sugere-se que as crianças adquirem anticorpos para o dengue transplacentarmente, tornando-se suscetíveis a formas graves logo durante a infecção primária de dengue<sup>[27]</sup>. A mortalidade da infecção por DENV é mais elevada nos idosos<sup>[28]</sup>.

## Status Nutricional

Contrariamente a outras doenças infecciosas, a FHD é menos comum em crianças malnutridas. Esta associação pode-se explicar pela existência de supressão imunitária celular na malnutrição. Por outro lado, se crianças malnutridas desenvolverem FHD, estarão em maior risco de apresentar a forma mais severa, a síndrome de choque do dengue<sup>[29]</sup>.

## Co-Morbilidades

A mortalidade da infecção por DENV é mais elevada nos doentes com patologia crónica, como doença renal<sup>[30]</sup>, DPOC, diabetes, asma<sup>[28]</sup> e hipertensão arterial<sup>[22]</sup>.

## Clínica

Um estudo efetuado tendo em conta a clínica do doente logo na admissão concluiu que hepatite severa, história de hemorragia, estado mental alterado e choque são os maiores preditivos de mortalidade de doentes com dengue<sup>[31]</sup>, sendo que o choque é a mais

### Sinais de alarme

- Dor abdominal
- Vômitos persistentes
- Acumulação de líquidos
- Hemorragia das mucosas
- Prostração, agitação
- Hepatomegália > 2 cm
- Aumento do HTC e decréscimo na contagem plaquetária

Tabela 3 – Sinais de alarme que obrigam a vigilância apertada e tratamento.

valores de hematócrito de 50% ou a elevação superior a 22% do hematócrito esperado.

importante causa de morte<sup>[32]</sup>.

A OMS considera como sinais de alarme achados clínicos e laboratoriais, que são parte da definição reformulada de dengue severa (Tabela 3). Laboratorialmente,

contagem plaquetária  $\leq 75,000/\text{mm}^3$  e

## Trombocitopenia

A trombocitopenia é um dos achados clínicos chave durante o período de infeção viral aguda. Tal acontece por diminuição da produção de plaqueta e aumento da destruição plaquetária<sup>[12]</sup>. O nível de trombocitopenia aparenta estar correlacionado com a severidade da FHD e também com a ativação do sistema de complemento<sup>[12]</sup>. Como tal, o mau funcionamento da função plaquetária pode aumentar o risco de fragilidade vascular que conduz a hemorragia. Este poderá assim ser um dos mecanismos envolvidos no extravasamento plasmático na doença severa do dengue<sup>[6]</sup>. Na infeção por DENV, a deteção de antigénios virais na superfície plaquetária e associação, *in vitro*, de plaquetas e DENV tem sido bem documentada<sup>[14]</sup>. Na superfície das plaquetas existem diversos recetores que promovem a entrada do vírus do dengue, como DC-SIGN ou o recetor de amplificação da resposta (FcYII)<sup>[12]</sup>. Um estudo demonstrou que o vírus do dengue pode replicar transitoriamente nas plaquetas, e que estas poderão facilitar a

disseminação do vírus durante a infecção aguda <sup>[12]</sup>. No entanto, o papel exato das plaquetas na replicação viral ainda está por esclarecer <sup>[12]</sup>. Na população pediátrica, constatou-se que a contagem plaquetária é um importante dado laboratorial preditivo de mortalidade: o risco é seis vezes superior nos doentes com menos do que 50000/ mm<sup>3</sup> plaquetas em comparação com os doentes com uma contagem plaquetária superior a 50000/ mm<sup>3</sup> <sup>[31]</sup>.

### Virémia

A virémia é uma característica única do vírus do dengue entre a família *Flavivirus*. O título de virémia é considerado o fator independente melhor correlacionado com a severidade da doença<sup>[33]</sup>. Os estudos têm demonstrado virémia mais elevada em indivíduos com FHD comparativamente a doentes com febre do dengue <sup>[21]</sup>. A origem da virémia ainda permanece por explicar. Esta ocorre no plasma ou associada a células como plaquetas, linfócitos e monócitos <sup>[12]</sup>. As partículas virais circulam sob a forma de imunocomplexos. A virémia apresenta o seu pico na apresentação febril, declinando rapidamente na altura da defervescência e no extravasamento plasmático sugerindo que não existe um efeito direto da virémia na permeabilidade vascular <sup>[34]</sup>. Apesar de se apresentar como um dos fatores preditivos da severidade do dengue, em contexto clínico a virémia é de difícil avaliação<sup>[22]</sup>.

### Níveis plasmáticos de diversas substâncias

O aumento plasmático de diversas substâncias foi encontrado na infecção por vírus do dengue: elastase, ácido hialurónico (HA), trombosmodulina solúvel, óxido nítrico (NO), moléculas solúveis de adesão e células endoteliais circulantes <sup>[22]</sup>.

A ativação e desgranulação dos neutrófilos induzida pela IL-8 causam a libertação de elastase para o plasma. A elastase é de grande importância, visto que pode provocar

dano endotelial e inativar os inibidores do complemento, coagulação e sistema fibrinolítico. Logo, a elastase pode ativar o complemento e assim contribuir para o extravasamento plasmático <sup>[22]</sup>. O ácido hialurônico (HA) é degradado pelas células endoteliais dos sinusoides hepáticos. Como estes sinusoides podem ser afetados pelo DENV, a acumulação de HA plasmático poderá ocorrer <sup>[22]</sup>. Este aumento nos níveis séricos de HA em doentes com a síndrome do choque foi significativamente superior a doentes com outra patologia hepática <sup>[22]</sup>. A lesão endotelial é demonstrada pela elevação da trombomodulina solúvel e aumento do fator de Von Willebrand (FVW) <sup>[35]</sup>. O óxido nítrico é produzido pelas células endoteliais, logo, lesões nas células endoteliais poderão provocar um decréscimo nos valores séricos de NO. Contudo, doentes com síndrome do choque do dengue apresentavam níveis mais elevados de NO comparativamente a doentes no estágio I/II de FHD <sup>[22]</sup>. Um estudo mostrou um significativo aumento de moléculas de adesão celular solúveis, no plasma, em doentes com FHD <sup>[22]</sup>. Atualmente, a pesquisa de qualquer destas substâncias não é realizada de forma rotineira, no entanto, são métodos promissores a ser desenvolvidos e testados dado o seu potencial de predizer doença severa <sup>[22]</sup>.

## **Manifestações Clínicas**

A FHD apresenta três fases sucessivas de apresentação: febril, tóxica e convalescente <sup>[35]</sup>. A fase febril dura dois a sete dias e é seguida de uma queda abrupta da temperatura para valores normais ou subfebris <sup>[35]</sup>. A fase tóxica, de duração entre 24 a 48 horas, é a mais crítica visto que é neste período que poderão ocorrer distúrbios circulatórios e disfunção multiorgânica <sup>[35]</sup>. Por fim, surge a fase de convalescença. Durante esta última fase pode ocorrer hipervolemia como consequência da fluidoterapia intravenosa <sup>[6]</sup>. Os sintomas desenvolvem-se tipicamente entre quatro a sete dias depois da picada do

mosquito, contudo, o período de incubação poderá variar de três a catorze dias <sup>[36]</sup>. A virémia ocorre dois dias antes das manifestações clínicas e perdura cinco a seis dias <sup>[12]</sup> (figura 3). Conclui-se assim que se deve excluir o dengue como causa de doença num viajante com febre que regressou há mais de catorze dias <sup>[36]</sup>.

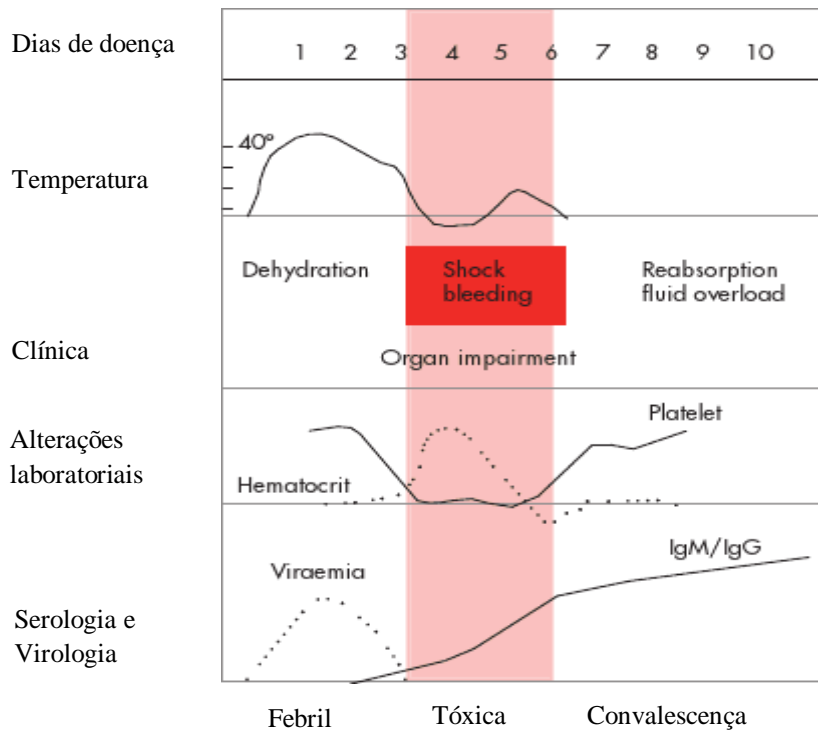


Figura 3 – As três fases sucessivas de evolução do dengue e a sua relação temporal com características clínicas e analíticas. Retirado de [6].

A FHD surge como uma das formas mais sérias da infeção por vírus do dengue. As quatro características cardinais da FHD, segundo a OMS, são: aumento da permeabilidade vascular evidenciado por um aumento superior a 20% do hematócrito de base e/ou derrames pleurais e ascite, marcada trombocitopenia com plaquetas inferiores a 100000/mm<sup>3</sup>, febre com duração de dois a sete dias, e tendência hemorrágica (por exemplo demonstrada num teste de torniquete positivo ou hemorragia espontânea). O extravasamento de plasma é a característica mais específica e ameaçadora da FHD, apesar da terminologia, FHD, sugerir que a hemorragia espontânea seja a característica cardinal <sup>[23]</sup>. O aumento da permeabilidade vascular



desenvolve-se rapidamente, em horas, podendo resultar em choque, nomeadamente se o tratamento de suporte adequado não for disponibilizado imediatamente. Esta manifestação geralmente ocorre entre os três e sete dias após o início da doença, coincidindo com a trombocitopenia severa e a elevação de aminotransferases <sup>[14]</sup>. A dor abdominal também está referida como sintoma prévio à permeabilidade vascular em crianças e adultos com FHD. Assim deve ser dada particular atenção à dor abdominal intensa, vômitos persistentes, mudança repentina de febre para hipotermia e marcada letargia visto que podem alertar para um possível agravamento do quadro e aparecimento de choque <sup>[6]</sup>. O extravasamento plasmático severo pode ocorrer em pacientes com manifestações hemorrágicas mínimas, bem como as manifestações hemorrágicas severas podem ocorrer sem extravasamento plasmático. Ao exame físico, petéquias espontâneas e equimoses foram notadas em cerca de metade de uma determinada população em estudo com FHD, bem como outras manifestações hemorrágicas menos frequentes, hematemeses, metrorragias, melenas e epistaxes <sup>[6]</sup>. A fragilidade microvascular pode ser demonstrada pelo teste de torniquete positivo. Sugere-se que quase todos os casos de FHD apresentem teste do torniquete positivo <sup>[3]</sup>. Este teste consiste na insuflação de uma braçadeira de pressão sanguínea num valor entre a pressão diastólica e sistólica durante cinco minutos. O tecido cutâneo no local da braçadeira é inspecionado, e um número superior a vinte petéquias num centímetro é considerado positivo. A ressalvar que o teste do torniquete também pode ser positivo em doentes com febre do dengue<sup>[3]</sup>. A leucopenia, trombocitopenia e diátese hemorrágica são os achados hematológicos típicos de infeções por vírus do dengue. A leucopenia surge no início da doença e é similar na dengue e FHD, pensando-se que surja como efeito imediato do vírus sobre a medula óssea<sup>[3]</sup>. A febre hemorrágica do dengue pode apresentar complicações severas como falência hepática, coagulação

intravascular disseminada, encefalopatia, miocardite, insuficiência renal aguda e síndrome hemolítico urémico<sup>[37]</sup>. Apesar de raros, estes acontecimentos têm sido documentados mais frequentemente em epidemias recentes<sup>[37]</sup>. O fígado está envolvido na replicação de todos os tipos de vírus do dengue, mas os serótipos DENV-3 ou DENV-4 são responsáveis por um envolvimento hepático mais marcado. As alterações histopatológicas observadas referem-se a esteatose hepática, necrose centrolobular e infiltração monocítica da veia porta<sup>[38]</sup>. O dengue pode causar cefaleias, convulsões, alterações comportamentais, rigidez da nuca, delírio, paralisia dos membros, paralisia dos nervos cranianos e coma<sup>[39]</sup>. A encefalopatia tem sido associada a disfunção hepática, distúrbios hidro-eletrolíticos, edema cerebral, hipoperfusão, hemorragia cerebral, hiponatremia, anóxia cerebral, hemorragia microcapilar, libertação de produtos tóxicos e encefalite do dengue<sup>[37]</sup>. A nível cardíaco, a disfunção miocárdica aguda reversível é a complicação mais documentada e apresenta um prognóstico favorável se diagnosticada e tratada precocemente. As diferentes incidências de miocardite no dengue têm sido explicadas pelas variações nos serótipos<sup>[37]</sup>.

## **Diagnóstico Diferencial**

Os diagnósticos diferenciais a ter em conta variam de acordo com as regiões em que o doente habita e/ou efetuou viagens recentes<sup>[1]</sup>. O dengue pode ser facilmente confundido com um leque alargado de patologias particularmente em situações não epidémicas<sup>[6]</sup> (tabela 4 e 5). Por outro lado, muitos países em vias de desenvolvimento têm epidemias febris, como sarampo, febre tifoide, leptospirose e SARS que podem ser confundidos com dengue<sup>[40]</sup>. Inicialmente, o dengue e outras doenças febris podem apresentar sintomatologia clínica similar como cefaleias, mialgias e exantemas<sup>[26]</sup>.

Visto que os testes serológicos são demorados, e o extravasamento plasmático é difícil de ser quantificado, os doentes com suspeita de dengue são por vezes hospitalizados para vigilância de uma possível progressão para FHD, que se demonstrou ter um significativo custo para os países em vias de desenvolvimento [8]. A distinção precoce entre dengue e outras doenças febris, através de um algoritmo clínico, auxiliaria os profissionais de saúde a identificar os doentes que necessitam de uma monitorização cuidada e possível hospitalização [40]. Laboratorialmente, uma baixa contagem plaquetária e um decréscimo nos leucócitos e neutrófilos foram independentemente associados com o dengue [40]. As doenças que apresentam características similares como dengue e leptospirose, serão mais difíceis de discriminar baseadas num algoritmo clínico [40]. A malária deve ser excluída pela deteção microscópica do parasita ou detetando antígenos de Plasmodio na circulação, em doentes regressados de regiões endémicas. É essencial apresentar três resultados negativos antes de excluir malária, e esta deve ser logo excluída pelo seu risco de ser fatal se não tratada de forma adequada [40].

| Síndromes gripais   | Exantemas   | Com manifestações neurológicas   |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza</li> <li>• Sarampo</li> <li>• Monucleose infecciosa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola</li> <li>• Sarampo</li> <li>• Escarlatina</li> <li>• Infecção meningocócica</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningo/ Encefalite</li> <li>• Convulsões febris</li> </ul> |

Tabela 4– Patologias que podem cursar com clínica similar à da fase **febril** do dengue. Baseado [6].

| Infecciosas  | Malignas   | Outros quadros   |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroenterite aguda</li> <li>• Malária</li> <li>• Leptospirose</li> <li>• Febre tifóide</li> <li>• Tifo</li> <li>• Hepatite viral</li> <li>• VIH</li> <li>• Sépsis bacteriana</li> <li>• Choque séptico</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia aguda</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventre agudo</li> <li>• Cetoacidose diabética</li> <li>• Acidose láctica</li> <li>• Insuficiência renal</li> <li>• Lúpus Eritematoso Sistémico</li> </ul> |

Tabela 5– Patologias de âmbito infeccioso, maligno e outros que poderão cursar com clínica similar à da fase **crítica** do dengue. Baseado [6].

## Diagnóstico

A maioria dos países endêmicos do dengue são países em vias de desenvolvimento sem acesso a sofisticados meios laboratoriais e, por conseguinte, é necessário pesquisar sinais/sintomas e simples indicadores laboratoriais logo na triagem. A história clínica deve questionar sobre eventual viagem recente para região endêmica e sintomas iniciais como: início súbito de febre, náuseas, cefaleias, dores ósseas e musculares. Ao exame físico, pesquisa-se a presença de manifestações hemorrágicas como epistáxis, púrpura, petéquias ou equimose, erupção cutânea não pruriginosa e hepatomegália<sup>[1]</sup>. Laboratorialmente, a primeira alteração presente é um decréscimo progressivo na contagem de glóbulos brancos<sup>[1]</sup>. Assim, doentes em contexto adequado, que apresentem dor abdominal, febre alta com exantema, petéquias e hemorragia das mucosas na ausência de tosse e infecção respiratória têm um elevado valor preditivo para o diagnóstico de dengue <sup>[41]</sup>. Nos doentes com FHD, o hematócrito apresenta-se elevado comparativamente a doentes com febre do dengue ou outras doenças febris <sup>[35]</sup>. Os doentes com doença severa, dada a lesão endotelial e consequente ativação da cascata da coagulação, apresentam um prolongamento do APTT e tempo de protrombina <sup>[35]</sup>. A

trombocitopenia é mais marcada e possivelmente há proteinúria <sup>[42]</sup>. Os meios para diagnosticar a infecção por DENV estão disponíveis, no entanto, ainda não há uma forma exata para prever a progressão da doença para manifestações mais severas<sup>[22]</sup>. Em países em vias de desenvolvimento, a confirmação laboratorial não está em regra disponível. Em países desenvolvidos, a confirmação laboratorial existe em centros especializados, no entanto, com demora nos resultados. Um meio de diagnóstico precoce, de resultado rápido, não dispendioso e fácil de manusear com resultados fiáveis para a infecção por DENV ainda não está disponível. A confirmação realizada por serologia é a mais frequentemente utilizada <sup>[1]</sup>. As serologias positivam ao quinto dia após o início da sintomatologia. Os testes serológicos detetam qualquer um dos quatro serótipos mas não os distinguem de forma fiável <sup>[1]</sup>. Os níveis de IgM apresentam o seu pico duas semanas após o início da sintomatologia e vão declinando para níveis indetetáveis após dois a três meses <sup>[6]</sup>. Baixos níveis de IgG são detetados logo após a IgM, e são produzidos até vários meses após a infecção, podendo ser detetados durante toda a vida (figura 4).

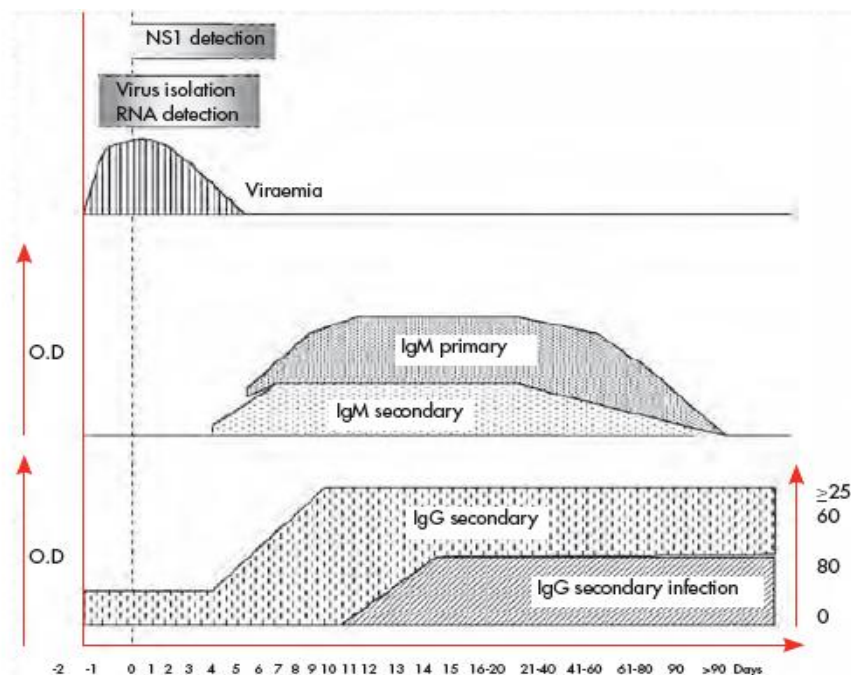


Figura 4 – Evolução temporal da virémia e serologia do dengue, tendo em conta o início da sintomatologia. Retirado de [6].

Na infecção secundária, mais frequentemente associada à FHD, os títulos de IgG aumentam rapidamente desde a fase aguda e perduram por longos períodos. Os níveis de IgM são significativamente menores e, dependendo dos testes usados, poderão ser até indetectáveis na infecção secundária. De forma a aferir infecção primária ou secundária é utilizada mais frequentemente a razão IgM/IgG do que o teste de hemaglutinação<sup>[6]</sup>. Para a detecção dos anticorpos é utilizado o Mac-ELISA. Alguns falsos positivos são obtidos em doentes com malária e leptospirose, pela reatividade cruzada<sup>[6]</sup>. Como forma mais definitiva de confirmação de infecção, realiza-se o isolamento viral ou detecção de ARN<sup>[1]</sup>. Recentemente, têm sido utilizadas técnicas de detecção de ácidos nucleicos como RT-PCR e hibridização de ácidos nucleicos. O RT-PCR apresenta particular relevância visto que permite a detecção do vírus até dez dias após o início da sintomatologia e revela maior sensibilidade que os testes de isolamento viral<sup>[6]</sup>. A limitação dos testes diretos prende-se com o seu custo, a coleção da amostra ter de ser feita durante a fase aguda (ou seja nos primeiros cinco dias após o início dos sintomas) e não permitir a diferenciação entre infecção primária e secundária (tabela 6). Atualmente, é possível o diagnóstico precoce de DENV utilizando o teste do antígeno do NS-1 que se torna positivo durante os primeiros dias de doença até alguns dias após a defervescência. A ecografia revelou-se útil na detecção de extravasamento plasmático. O extravasamento plasmático pode ocorrer logo ao terceiro dia após o início da febre, sendo o derrame pleural a forma mais comum<sup>[6]</sup>.

| Métodos                            | Coleção de amostra       | Resultados  | Diagnóstico           | Vantagens  | Limitações   |
|------------------------------------|--------------------------|-------------|-----------------------|--|--|
| <b>Isolamento viral</b>            | 1-5 dias                 | 1-2 semanas | Confirmado            | Específico   | Equipamento especializado<br>Não diferencia infecção 1ª e 2ª   |
| <b>Deteção de ácidos nucleicos</b> | 1-5 dias                 | 1-2 dias    | Confirmado            | Mais sensível.<br>Mais específico.<br>Possível identificar serótipo. | Dispendioso<br>Técnicos especializados<br>Equipamento especializado<br>Não diferencia infecção 1ª e 2ª |
| <b>Deteção antígenos</b>           | 1-6 dias                 | 1 dia       | Ainda não determinado | Fácil execução   | Menor sensibilidade  |
| <b>IgM (Elisa)</b>                 | > 5 dias                 | 1-2 dias    | Provável              | Menos dispendioso<br>Fácil execução<br>Distingue infecção 1ª de 2ª   | Níveis de IgM podem ser indetetáveis na infecção 2ª<br>Não distingue serótipos                         |
| <b>IgM (kit rápido)</b>            | > 5 dias                 | 30 minutos  | Provável              |  |  |
| <b>IgG (duas amostras)</b>         | 1-5 dias, depois 15 dias | > 7 dias    | Confirmado            |  | Necessárias duas amostras<br>Atraso na obtenção de resultados  |

Tabela 6 – Os métodos de diagnóstico e suas características, nomeadamente vantagens e limitações. Baseado [6].

## Tratamento

A mortalidade da FHD poderá ser reduzida para menos de 1% com terapêutica adequada de suporte intensivo <sup>[1]</sup>. A principal característica da terapêutica da FHD é a manutenção de uma adequada volémia. Segundo as normas da OMS de 2009 o tratamento recomendado para doentes com extravasamento plasmático severo e/ou acumulação de fluidos com insuficiência respiratória, hemorragias severas e disfunção orgânica é a fluidoterapia intravenosa <sup>[6]</sup>. Se possível, devem ser obtidos os valores de hematócrito antes e após a terapêutica. Inicialmente perfunde-se solução cristalóide isotónica a 5ml/kg/hora durante uma hora. Após a qual, os sinais vitais, o hematócrito e a diurese devem ser reavaliados. Havendo resposta a taxa de fluído é reduzida

gradualmente de 5-7 ml/kg/hora por uma ou duas horas, depois 3-5 ml/kg/hora por duas a quatro horas até 2-3 ml/kg/hora devendo ser mantido de 24 a 48 horas consoante o IMC. Na ausência de resposta, o hematócrito deve ser repetido. Se este apresentar um valor aumentado, ou permanecer superior a 50%, um bólus de solução cristalóide a 10-20 ml/kg/hora durante uma hora deve ser perfundido. Se após o segundo bólus houver melhoria do quadro deve-se reduzir para 7-10 ml/kg/hora durante uma a duas horas e diminuir progressivamente (Figura 5). Se não houver melhoria, verificar o hematócrito e se diminuído questionar provável hemorragia. Devem ser considerados bólus de cristalóides ou colóides durante as 24 a 48 horas seguintes. Doentes em choque, pressão no pulso inferior a 20 mm Hg, devem ser dados 20 ml/kg em bólus durante quinze minutos de solução cristalóide ou colóide.

A principal escolha no tratamento da FHD são as soluções cristalóides <sup>[43]</sup>. No entanto, segundo alguns estudos, se o doente apresentar extravasamento plasmático maciço ou um valor elevado de hematócrito de forma persistente a terapêutica com solução colóide adicional é necessária. Assim, cerca de 15 a 20% dos doentes admitidos com FHD necessitam de solução colóide, desencadeando um decréscimo do hematócrito até 6-10% <sup>[43]</sup>. O uso de cristalóides ou colóides na ressuscitação é uma questão controversa que permanece por resolver <sup>[44]</sup>. O dextrano presente na solução colóide pode teoricamente ligar-se ao fator VIII/fator de Von Willbrand e assim alterar a coagulação. Potencialmente a solução colóide também poderá estar associado a um risco alérgico ou uma lesão renal <sup>[6]</sup>. Um ensaio clínico conduzido em crianças com dengue moderadamente severo demonstrou que não há diferenças significativas no desenvolvimento de novas manifestações hemorrágicas, hipervolemia, derrame pleural, ascite, caso tenham sido inicialmente ressuscitados com cristalóides ou colóides <sup>[35]</sup>.



Outro estudo piloto demonstrou que o coloide polygeline é uma terapêutica segura e pode ser utilizada na manutenção da volémia adequada nos adultos com FHD [45].

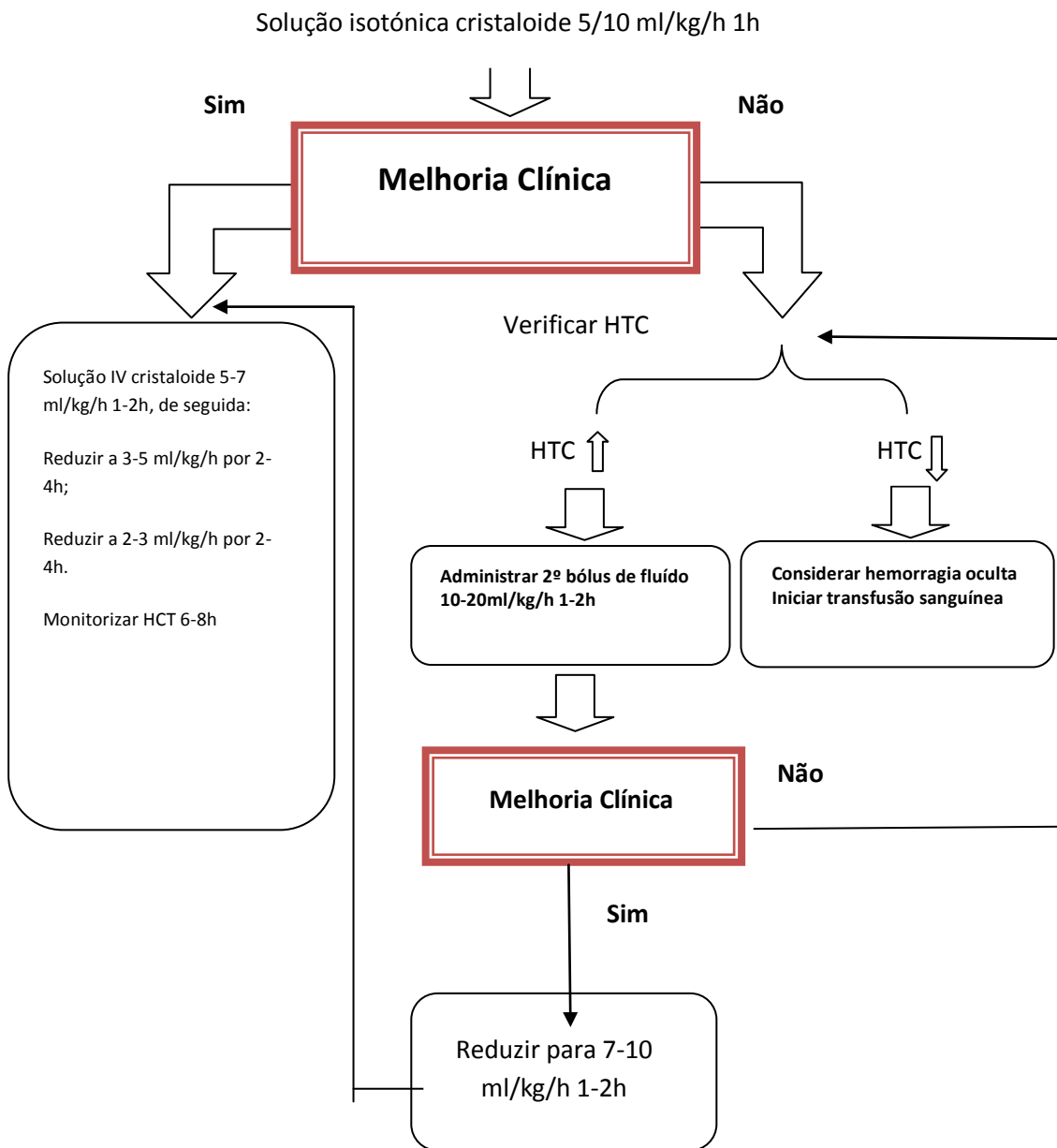


Figura 5 – Esquema ilustrativo do tratamento preconizado pela OMS em doentes com extravasamento plasmático severo. Baseado [6].

Na monitorização do doente deve ser colocado um cateter venoso central de forma a permitir uma medição da pressão arterial mais precisa. A saturação parcial de O<sub>2</sub> deve ser também monitorizada bem como a diurese, gases venosos e arteriais, lactatos, dióxido de carbono total/bicarbonatos, glicémia, função hepática e renal. Durante o

tratamento é importante ter em atenção os sinais de alarme como dor abdominal severa, vômitos persistentes, prostração, acumulação de fluidos, hemorragia das mucosas ou outras hemorragias significativas, e no controlo analítico, um aumento de hematócrito e uma diminuição do número de plaquetas<sup>[41]</sup>. As transfusões são raramente necessárias, devendo ser consideradas com bastante cuidado dado o risco de hipervolemia <sup>[6]</sup>. A transfusão plaquetária deve ser opção terapêutica apenas em caso de hemorragia severa. Os diuréticos devem ser evitados em caso de hipervolemia <sup>[7]</sup>. Quanto ao uso de altas doses de corticosteroides não se comprovou como terapêutica eficaz na diminuição da mortalidade em casos de hemorragia severa ou na síndrome de choque<sup>[1]</sup>. O paracetamol é o medicamento de escolha no tratamento da febre e dor. O ácido acetilsalicílico e AINEs estão contraindicados, visto que estão associados com um risco aumentado de manifestações hemorrágicas <sup>[6]</sup>.

Os objetivos no tratamento do dengue consistem na reversibilidade precoce do choque evitando, no entanto, a hipervolemia que poderá ter como consequência insuficiência respiratória por derrame pleural maciço e ascite <sup>[43]</sup>. Assim, pretende-se um volume circulatório mínimo adequado para a perfusão dos órgãos vitais (a diurese deve-se manter entre 0,5 e 1,5/2 ml/Kg/hora), uma diminuição da taquicardia e da acidose metabólica, melhoria da pressão sanguínea, do pulso e recuperação do estado de consciência<sup>[41]</sup>. A alta do doente pode ser considerada se estiver apirético durante 48 horas, apresentar uma melhoria do estado geral e, analiticamente aumento da contagem plaquetária e a estabilização do valor de hematócrito sem fluidoterapia intravenosa<sup>[6]</sup>. No domicílio, deve permanecer confinado ao leito, ingerir elevadas quantidades de sumos de fruta, leite ou soluções isotónica, tratamento sintomático com paracetamol e estar atento a possíveis sinais de alerta.

## Prevenção

### Controlo do vetor de transmissão

Na prevenção da doença preconiza-se um controlo apertado do mosquito *Aedes aegypti*. Evitar a picada do mosquito é a prevenção imediata possível. Os mosquitos encontram-se ativos mais durante o dia, nomeadamente nas primeiras horas a seguir ao amanhecer e nas horas que antecedem o anoitecer, em zonas urbanas e residenciais<sup>[8]</sup>. Como tal recomenda-se o uso de roupas com menor exposição possível da pele (os tornozelos são a zona de picada preferencial) e um repelente eficiente. Nas décadas de 1940 a 1970, na América, houve um controlo com sucesso do mosquito *Aedes aegypti* de forma a prevenir a transmissão da febre amarela<sup>[46]</sup>. Este controlo também foi bem sucedido na eliminação do vírus do dengue. Contudo, a falta de atenção e apoios levaram à reemergência da doença<sup>[2]</sup>. No contexto de países endémicos é vital a formação adequada dos profissionais de saúde para a problemática do dengue<sup>[16]</sup>. A nível escolar, sugere-se a introdução no programa curricular de formas de prevenção da doença. Os habitantes de regiões endémicas devem estar informados sobre quando procurar ajuda e consciencializados sobre a importância do dia de defervescência e as 24 subsequentes. A comunicação social deve desempenhar um papel importante nesta tarefa. Nos ciclos urbanos, a eliminação do local de alimentação do mosquito e vaporização de inseticidas são benéficos, mas necessitam de ser continuamente apoiados. A educação populacional no sentido de não acumular água em recipientes tem demonstrado resultados promissores<sup>[1]</sup>.

### Vacina

Durante as últimas três décadas a vacina contra o DENV tem sido uma prioridade da OMS, dada a expansão geográfica da doença e o peso associado, que comprovam a

vantagem econômica da vacina<sup>[6]</sup>. Algumas vacinas já se encontram em estádios avançados de ensaio, sendo que poderão ser uma realidade nos próximos três a cinco anos<sup>[6]</sup>. No entanto, há desafios ao desenvolvimento da vacina como a ausência de um modelo animal adequado, a VDA e a interferência viral <sup>[16]</sup>. Tendo em conta que a infecção com determinado serótipo do dengue protege contra o mesmo, mas apenas de forma parcial e temporária contra os restantes serótipos e, segundo a hipótese de VDA, a FHD surge num contexto de infecção secundária, a vacina teria que cobrir os quatro serótipos durante um longo período de tempo<sup>[16]</sup>. A virémia resultante da vacina também terá de ser suficientemente baixa de forma que não ocorra transmissão da infecção ao mosquito<sup>[16]</sup>. Quatro tipos de vacinas estão de momento em desenvolvimento: vacinas vivas atenuadas, vacinas quiméricas vivas atenuadas, vacinas inativadas e vacinas baseadas em ácidos nucleicos<sup>[16]</sup>. As vacinas vivas atenuadas podem induzir resposta imunitária humoral e celular visto que é a vacina que mais se assemelha a uma infecção natural. A vacina quimérica viva atenuada é a vacina em fase de desenvolvimento mais avançada. Atualmente, encontra-se em ensaios experimentais. Esta vacina utiliza a vacina para a febre amarela 17D, substituindo o envelope (E) e o gene PrM pelas respetivas proteínas dos quatro vírus do dengue. Esta vacina tem demonstrado eficácia, segurança e alta improbabilidade de ser transmitida por vetores artrópodes. Quanto às vacinas inativas, estas necessitariam de múltiplas dosagens dado o seu menor tempo de imunidade, acarretando um maior dispêndio financeiro; no entanto, não há risco de patogénese e a resposta dos anticorpos é de mais fácil obtenção <sup>[16]</sup>. As vacinas resultantes de expressão de DNA comportam algumas vantagens relativas à facilidade de produção, estabilidade e transporte, contudo, acarretam custos económicos elevados. Tendo em conta que os países endémicos para o DENV são em

norma países em vias de desenvolvimento, o custo é um importante fator a ter em conta na escolha da vacina<sup>[16]</sup>.

## Dengue no viajante

O advento das viagens aéreas e a massificação do turismo para países tropicais tornou o dengue uma das principais causas de febre pós-viagem entre viajantes para as regiões endêmicas, apesar do seu curto período de incubação <sup>[8]</sup>. Desde 1980, dengue e FHD têm aumentado nos viajantes regressados, sendo considerado a maior causa de febre fora de África e uma das principais causas de hospitalização de viajantes doentes <sup>[8]</sup>. No entanto, o dengue pode ser logo excluído das possíveis causas de doença num viajante que regressou há mais de catorze dias <sup>[36]</sup>. Como a vigilância, quando efetuada, é habitualmente passiva e como a infeção se manifesta de forma curta e autolimitada o dengue é provavelmente uma das doenças tropicais mais subdiagnosticadas em viajantes <sup>[47]</sup>.

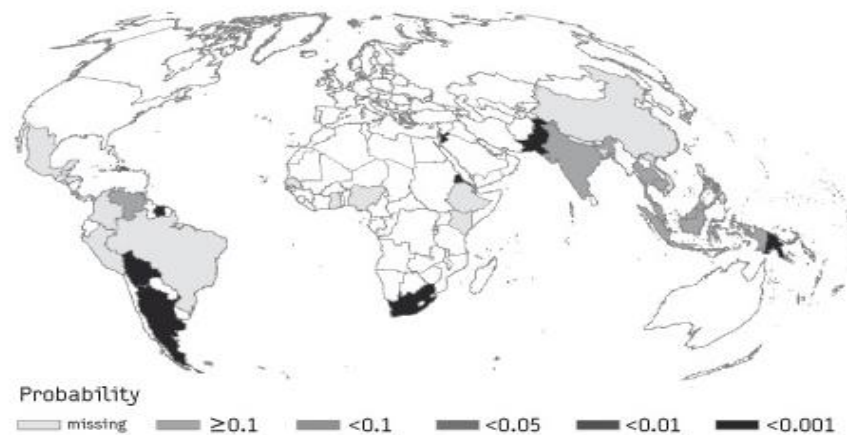


Figura 6 – Mapa com as regiões de proveniência dos casos importados de dengue. Na Europa. Retirado de [47].

A TropNetEurop (European Network on Imported Infectious Disease Surveillance) foi fundada em 1999 de forma a detetar infeções emergentes de impacto regional, nacional ou global aquando da sua importação para a região europeia. Esta rede europeia que

inclui 17 países detetou desde 2002 cerca de 100-170 casos anuais de dengue, numa população com média de idades de 38 anos, e em viagens de duração média de 21 dias<sup>[47]</sup>. Denota-se um aumento progressivo de casos de dengue durante a década de 90, estabilizando desde 2002. O Sudoeste Asiático é a mais importante região de origem, seguida pela América Latina, a Índia, Caraíbas e África<sup>[47]</sup> (figura 6). Esta distribuição pode refletir a atividade internacional do dengue e a popularidade de determinados países como destinos turísticos<sup>[47]</sup>. Uma alta percentagem de infeções de dengue ocorre nos viajantes de forma assintomática ou como uma doença febril acompanhada de cefaleia e mialgia severa<sup>[47]</sup>. Para os viajantes de países não endémicos o risco para FHD é baixo, visto que a infeção, a ocorrer, será primária. Como possíveis exceções consideram-se os imigrantes a retornar aos seus países de origem (endémicos) e os viajantes internacionais frequentes<sup>[8]</sup>. Assim, esperar-se-ia pela teoria de VDA um valor de FHD inferior à população endémica. No entanto, alguns estudos demonstraram que tal não acontece, sendo a FHD tão prevalente como na população, questionando-se de novo esta teoria<sup>[8]</sup>. No diagnóstico, um teste único de ELISA positivo apresenta uma alta taxa de falsos positivos e deve ser confirmado utilizando um segundo teste diagnóstico mais específico; na ausência deste, a contagem plaquetária e de glóbulos brancos poderá aumentar o valor preditivo positivo<sup>[26]</sup>. Os viajantes podem ser responsáveis pela introdução do DENV em regiões não endémicas onde o mosquito já esteja presente ou a introdução de estirpes virulentas de dengue em áreas endémicas onde a doença severa não ocorre<sup>[47]</sup>. Os viajantes de países não endémicos são uma população de estudo ideal, visto que são oriundos de variados meios étnicos, e são geralmente saudáveis, bem nutridos<sup>[8]</sup>. Os dados colhidos pelo GeoSentinel, uma plataforma de vigilância na rede, permite alertar a comunidade internacional sobre um provável começo de epidemia baseado em dados de viajantes<sup>[6]</sup>. Recentemente houve

uma epidemia de Chikungunya em Itália, questionando assim a possibilidade de novas epidemias de arbovírus em regiões denominadas não endémicas. Tal acontece, pela implantação cada vez maior de vetores de transmissão da doença, como *Aedes albopictus*, em regiões não endémicas <sup>[48]</sup>.

## **O futuro**

Quanto à nova classificação da OMS, a aguardar validação, do ponto de vista do profissional de saúde esta será mais útil, no futuro, por permitir que a doença seja logo classificada e o doente tratado durante a sua estadia hospitalar. Enquanto que no esquema de classificação usado classicamente, só retrospectivamente seria possível um diagnóstico concreto. Idealmente, aguarda-se uma classificação que sendo específica e sensível permita detetar casos severos de dengue, sem no entanto provocar a saturação dos serviços hospitalares. Uma classificação que apresente alta sensibilidade permite maximizar a captura de casos severos, visto o alargamento de sintomatologia requerer uma avaliação durante a estadia hospitalar. Epidemiologicamente, a nova classificação não apresenta, neste estudo, associação significativa com o DENV 2 nem com nenhuma estirpe em particular. Até ao advento de exames rápidos, económicos e sensíveis pretende-se concluir sobre possíveis elementos clínicos e laboratoriais com alto valor preditivo positivo de FHD. Como tal, um algoritmo de fácil aplicação poderá ter um impacto positivo na economia do dengue, em países em vias de desenvolvimento. O futuro do dengue passará inevitavelmente pela terapêutica profilática. Apesar do risco de introdução da vacina pelo possível risco de aumento de FHD, se esta não cobrir todos os serótipos. Diversas vacinas já se encontram em ensaios de fase dois para avaliar eficácia e tolerância. Enquanto não estiver disponível uma vacina eficiente, o dengue será uma ameaça para viajantes e habitantes locais de regiões endémicas. Na

FHD a virémia é mais elevada comparativamente ao dengue assintomático. Assim, poderá ponderar-se terapêutica anti-vírica, de modo a diminuir a virémia da fase aguda. Atualmente, os alvos da terapêutica são proteases NS2B/NS3 e polimerase NS5 ARN dependente <sup>[1]</sup>. Em estudo estão outros alvos terapêuticos como a proteína E, helicase NS3 e metiltransferase NS5 <sup>[1]</sup>.



## **Agradecimentos**

Ao Senhor Professor José Gabriel Saraiva da Cunha pela disponibilidade e orientação dedicada.

## Bibliografia

1. Lupi, O., *Mosquito-borne hemorrhagic fevers*. Dermatol Clin, 2011. 29(1): p. 33-8.
2. Lupi, O. and S.K. Tying, *Tropical dermatology: viral tropical diseases*. J Am Acad Dermatol, 2003. 49(6): p. 979-1000; quiz 1000-2.
3. Kalayanarooj, S., *Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness*. J Infect Dis, 1997. 176(313).
4. Morens, D.M., *Dengue fever and dengue hemorrhagic fever*. Pediatr Infect Dis J, 2009. 28(7): p. 635-6.
5. Morens, D.M. and A.S. Fauci, *Dengue and hemorrhagic fever: a potential threat to public health in the United States*. JAMA, 2008. 299(2): p. 214-6.
6. Organization, W.H., *Dengue: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. WHO, 2009. New Edition: p. Geneva.
7. Smart, K. and I. Safitri, *Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what treatments are effective for the management of shock in severe dengue?* J Trop Pediatr, 2009. 55(3): p. 145-8.
8. Meltzer, E. and E. Schwartz, *A travel medicine view of dengue and dengue hemorrhagic fever*. Travel Med Infect Dis, 2009. 7(5): p. 278-83.
9. Murgue, B., *Severe dengue: questioning the paradigm*. Microbes Infect, 2010. 12(2): p. 113-8.
10. Narvaez, F., et al., *Evaluation of the traditional and revised WHO classifications of Dengue disease severity*. PLoS Negl Trop Dis, 2011. 5(11): p. e1397.
11. Rico-Hesse, R., *Dengue virus evolution and virulence models*. Clin Infect Dis, 2007. 44(11): p. 1462-6.
12. Noisakran, S., et al., *A re-evaluation of the mechanisms leading to dengue hemorrhagic fever*. Ann N Y Acad Sci, 2009. 1171 Suppl 1: p. E24-35.
13. La Ruche, G., et al., *First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010*. Euro Surveill, 2010. 15(39): p. 19676.
14. Oishi, K., et al., *Dengue illness: clinical features and pathogenesis*. J Infect Chemother, 2007. 13(3): p. 125-33.
15. Guzman, M.G. and G. Kouri, *Dengue: an update*. Lancet Infect Dis, 2002. 2(1): p. 33-42.
16. Wilder-Smith, A., et al., *Update on dengue: epidemiology, virus evolution, antiviral drugs, and vaccine development*. Curr Infect Dis Rep, 2010. 12(3): p. 157-64.
17. Thai, K.T. and K.L. Anders, *The role of climate variability and change in the transmission dynamics and geographic distribution of dengue*. Exp Biol Med (Maywood), 2011. 236(8): p. 944-54.
18. Halstead, S.B., J.A. Suaya, and D.S. Shepard, *The burden of dengue infection*. Lancet, 2007. 369(9571): p. 1410-1.
19. Wang, L., et al., *DC-SIGN (CD209) Promoter -336 A/G polymorphism is associated with dengue hemorrhagic fever and correlated to DC-SIGN expression and immune augmentation*. PLoS Negl Trop Dis, 2011. 5(1): p. e934.
20. Kuno, G., *Review of the factors modulating dengue transmission*. Epidemiol Rev, 1995. 17(2): p. 321-35.
21. Srikiatkachorn, A., *Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever*. Thromb Haemost, 2009. 102(6): p. 1042-9.
22. Pawitan, J.A., *Dengue virus infection: predictors for severe dengue*. Acta Med Indones, 2011. 43(2): p. 129-35.
23. Gibbons, R.V., *Dengue conundrums*. Int J Antimicrob Agents, 2010. 36 Suppl 1: p. S36-9.

24. Fried, J.R., et al., *Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006*. PLoS Negl Trop Dis, 2010. 4(3): p. e617.
25. Cologna, R. and R. Rico-Hesse, *American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells*. J Virol, 2003. 77(7): p. 3929-38.
26. Wichmann, O., et al., *Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers*. BMC Infect Dis, 2006. 6: p. 120.
27. Simmons, C.P., et al., *Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants*. J Infect Dis, 2007. 196(3): p. 416-24.
28. Lee, I.K., J.W. Liu, and K.D. Yang, *Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever*. Am J Trop Med Hyg, 2008. 79(2): p. 149-53.
29. Senanayake, S., *Dengue fever and dengue haemorrhagic fever--a diagnostic challenge*. Aust Fam Physician, 2006. 35(8): p. 609-12.
30. Kuo, M.C., et al., *Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. 3(5): p. 1350-6.
31. Almas, A., O. Parkash, and J. Akhter, *Clinical factors associated with mortality in dengue infection at a tertiary care center*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2010. 41(2): p. 333-40.
32. Montenegro, D., et al., *[Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in Recife, PE, 2002]*. Rev Soc Bras Med Trop, 2006. 39(1): p. 9-13.
33. Vaughn, D.W., et al., *Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity*. J Infect Dis, 2000. 181(1): p. 2-9.
34. Vaughn, D.W., et al., *Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses*. J Infect Dis, 1997. 176(2): p. 322-30.
35. Chuansumrit, A., et al., *Laboratory predictors of dengue shock syndrome during the febrile stage*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2010. 41(2): p. 326-32.
36. Shirtcliffe, P., et al., *Don't forget dengue! Clinical features of dengue fever in returning travellers*. J R Coll Physicians Lond, 1998. 32(3): p. 235-7.
37. Gurugama, P., *Dengue viral infections*. Indian J Dermatology, 2010(55): p. 68-78.
38. Huerre, M.R., et al., *Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children*. Virchows Arch, 2001. 438(2): p. 107-15.
39. Misra, U.K., et al., *Neurological manifestations of dengue virus infection*. J Neurol Sci, 2006. 244(1-2): p. 117-22.
40. Potts, J.A., *Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations*. Trop Med Int Health, 2008. 13(11): p. 1328-40.
41. Khilnani, P., *The need for more evidence in the treatment of dengue hemorrhagic fever and shock syndromes*. Pediatr Crit Care Med, 2011: p. 116-17.
42. Vasanwala, F., *Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome? a prospective cohort study*. BMC Infect Dis, 2011: p. 212.
43. Kalayanarooj, S., *Choice of colloidal solutions in dengue hemorrhagic fever patients*. J Med Assoc Thai, 2008. 91 Suppl 3: p. S97-103.
44. Premaratna, R., et al., *Should colloid boluses be prioritized over crystalloid boluses for the management of dengue shock syndrome in the presence of ascites and pleural effusions?* BMC Infect Dis, 2011. 11: p. 52.
45. Pohan, H.T., et al., *An open pilot study of the efficacy and safety of Polygeline in adult subjects with dengue haemorrhagic fever*. Acta Med Indones, 2009. 41(2): p. 47-53.
46. Gubler, D.J., *Aedes aegypti and Aedes aegypti-borne disease control in the 1990s: top down or bottom up. Charles Franklin Craig Lecture*. Am J Trop Med Hyg, 1989. 40(6): p. 571-8.

47. Jelinek, T., *Trends in the epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe*. Euro Surveill, 2009. 14(25).
48. Pinazo, M.J., et al., *Imported dengue hemorrhagic fever, Europe*. Emerg Infect Dis, 2008. 14(8): p. 1329-30.